

# DESAFIOS E PERSPECTIVAS NA TERAPIA COM CÉLULAS CAR-T: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## CHALLENGES AND PERSPECTIVES IN CAR-T CELL THERAPY: A BIBLIOGRAPHICAL REVIEW

<sup>1</sup>BRIGIDO, Franciele Nazário; <sup>2</sup>CAES, Rafeale Fernanda Oliveira; <sup>3</sup>NUNES, Ana Beatriz Silva; <sup>4</sup>VENERANDO, Roberto<sup>1</sup>

<sup>1,4</sup>Curso de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

### RESUMO

O sistema imune é vital para a proteção do corpo humano contra antígenos e erros celulares, porém há falhas que podem gerar neoplasias, com desenvolvimento acelerado e capacidade de metástase. Em 1975, o gene SRC foi descoberto como associado a alterações genéticas que geram o câncer. O tratamento para os tumores vem se desenvolvendo, tecnologias como CAR-T *cells*, parte da imunoterapia, tornou-se uma esperança, visto que utiliza o próprio sistema imunológico no combate. Esta terapia consiste na utilização de células T modificadas em laboratório para o combate das neoplasias, entretanto ainda há obstáculos a serem superados. **METODOLOGIA:** O presente artigo foi regido por meio de uma revisão de literatura, visando dados de 2017 a 2024, buscados em diferentes bases de dados no período de maio a setembro de 2024, com o enfoque para “terapia CAR-T” e “cânceres hematológicos”. **RESULTADOS:** A tecnologia CAR-T apresentou avanços significativos no tratamento de cânceres hematológicas, entretanto, pode ocasionar reações adversas, dentre elas a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS) e a Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS), já em tumores sólidos apresentou eficácia limitada. **CONCLUSÃO:** A imunoterapia utilizando células T modificadas vem sendo sucesso, mas ainda enfrenta diversos desafios, as complicações e o baixo resultado em tumores sólidos é objeto de pesquisa e investimentos, para que ocorra a sua melhoria, gerando esperança e melhor qualidade de vida aos pacientes.

**Palavras-chave:** Imunoterapia; CAR-T *Cells*; Cânceres Hematológicos; CRS; ICANS

### ABSTRACT

The immune system is vital for protecting the human body against antigens and cellular errors, but there are flaws that can generate neoplasms, with accelerated development and capacity for metastasis. In 1975, the SRC gene was discovered to be associated with genetic alterations that generate cancer. Treatment for tumors has been developing, and technologies such as CAR-T cells, part of immunotherapy, have become a hope, since they use the immune system itself to fight. This therapy consists of using laboratory-modified T cells to fight neoplasms, but there are still obstacles to be overcome. **METHODOLOGY:** This article was conducted through a literature review, targeting data from 2017 to 2024, searched in different databases from May to September 2024, with a focus on “CAR-T therapy” and “hematological cancers”. **RESULTS:** CAR-T technology has shown significant advances in the treatment of hematologic cancers; however, it can cause adverse reactions, including Cytokine Release Syndrome (CRS) and Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), while in solid tumors it has shown limited efficacy. **CONCLUSION:** Immunotherapy using modified T cells has been successful, but it still faces several challenges. Complications and poor results in solid tumors are the subject of research and investment, so that its improvement can occur, generating hope and a better quality of life for patients.

**Keywords:** Immunotherapy; CAR-T Cells; Hematological Cancers; CRS; ICANS.

## INTRODUÇÃO

O corpo humano é composto por trilhões de células com funções específicas, que fornecem condições de sobrevivência aos indivíduos. Contudo, está sujeito a ameaças externas e internas a todo momento, diante disso, entra em prática o sistema imune, o qual é responsável pela proteção, contra agentes estranhos, e prevenção, contra possíveis erros de divisão celular. Apresenta uma combinação de células responsáveis pela defesa que, apesar de sua alta complexidade e eficiência, está sujeito a erros, perante o exposto, os mecanismos de regulação, tolerância imunológica e a supressão imunológica, certificam que o sistema se mantenha em equilíbrio (Abbott; Ustoyev, 2019).

As células são originadas de outras pré-existentes, e cada uma possui um sistema de controle sobre o seu ciclo, no entanto, a divisão errada ocasiona o surgimento errôneo da mesma, denominada de cancerígena, está por sua vez, não obedece o sistema controle da divisão, se replicando de forma descontrolada, provocando o desenvolvimento de tumores (Griffiths *et al.*, 2022). É formada a partir de uma mutação genética sofrida por uma célula considerada normal e passam a multiplicar-se de forma desordenada, além de realizar metástase, ou seja, podem migrar para outras partes do corpo. Atualmente não se sabe a exata causa dessas mutações, porém tem-se conhecimento sobre fatores de riscos associados ao câncer (López; Cardona, 2020).

Em 1975 foi detectado o gene SRC, o qual seria responsável por causar possíveis alterações genéticas. Com a evolução das pesquisas foram-se desenvolvendo tratamentos e terapias para os tumores, o progresso das tecnologias no âmbito da saúde possibilitou o aperfeiçoamento da imunoterapia, a qual utiliza o próprio sistema imune como forma de combater o câncer, como no caso de vacinas e linfócitos T modificados. É classificada em ativa e passiva, na primeira são utilizados produtos com a finalidade de restaurar e estimular o sistema imunológico, já na segunda são utilizados anticorpos antitumorais e/ou células mononucleares exógenas para aumentar a capacidade imunológica do paciente contra a doença em questão (Jorge, 2019). A terapia utilizando linfócitos T modificados é parte da tecnologia CAR-T Cell, considerada uma imunoterapia ativa, visto que é utilizado o sistema imune do próprio paciente no combate (Huang *et al.*, 2020).

Na terapia CAR-T, células T do paciente são modificadas para que expressem um receptor quimérico de antígeno, que será específico para o antígeno contido nas células tumorais, em seguida são colocadas novamente no paciente. Embora tenha havido progresso, ainda há obstáculos, reações adversas, alto custo e sua eficácia variada segundo o câncer enfrentado e particularidades dos indivíduos. Em síntese, esta nova terapia retrata um progresso na luta contra o câncer, porém, há dificuldades a serem ultrapassadas para sua funcionalidade de maneira ética e eficaz, promovendo melhores resultados clínicos (Zhang *et al.*, 2017).

O objetivo deste artigo, foi elencar possíveis complicações derivadas da tecnologia CAR-T Cell, visando os cânceres hematológicos frequentemente tratados com esse novo tratamento. A presente pesquisa tende apresentar, com base em uma revisão, possíveis efeitos adversos provenientes desta nova tecnologia, dentre elas, síndromes de liberação de citocinas e neurotoxicidade.

### **METODOLOGIA**

O presente artigo foi gerido por meio de uma revisão da literatura, sendo selecionados estudos mediante a ampla pesquisa efetuada nas seguintes bases de dados eletrônicas: Google Acadêmico, visando buscas gerais acerca do conteúdo; *Scielo*, Biblioteca virtual de revistas científicas; *Lilacs*, Base de dados referente ao âmbito da saúde, da América Latina e do Caribe; e *PubMed*, preservada pela *National Library of Medicine*.

A busca nos bancos de dados ocorreu entre os meses de maio a setembro de 2024, com foco em “possíveis complicações da imunoterapia no tratamento do câncer hematológico”. As palavras-chave sugeridas para a realização das buscas abrangeram: “imunoterapia”, “saúde”, “câncer”, “*Car-T cell*”, “linfócitos T modificados”, “hematologia”, “câncer hematológico”, “tratamento” e “biomédico”. Os termos-chave destacados foram conciliados com outros relevantes, como tratamento, aplicação clínica, diagnóstico, sistema imunológico e bioinformática, com o intuito de colher informações e gerar uma compreensão ampla sobre possíveis complicações na utilização da imunoterapia contra o câncer.

O padrão de inclusão dos artigos nomeados para a escrita da pesquisa foram: Artigos publicados nos bancos citados anteriormente, artigos publicados nas línguas

inglesa, portuguesa e espanhola, e artigos publicados num período de 2017 a 2024. Além disso, foram descartados artigos com conteúdo não relevante acerca do tema.

### DESENVOLVIMENTO

A imunoterapia no tratamento do câncer vem demonstrando resultados promissores para a saúde, no entanto, os pacientes aderentes dessa tecnologia podem apresentar algumas complicações. As toxicidades produzidas a partir da terapia com células *CAR-T* estão associadas ao excesso de liberação de citocinas, causadas pela ativação aumentada das células T, desse modo denominadas Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS), quadro que se inicia dias após a infusão (Hansen *et al.*, 2021).

A CRS é uma condição inflamatória sistêmica, quadro normalmente reversível, decorrente da super ativação e expansão do *Car-T* ao reconhecerem e atacarem as células tumorais. Essa estimulação excessiva gera a liberação excessiva das citocinas IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  envolvidas na resposta imune. Normalmente ocorre semanas após a infusão das células modificadas, e pode se estender de 7 a 8 dias (Reiser *et al.*, 2020). Estudos apontam que essa liberação de citocinas inflamatórias ativa células como macrófago e monócito, intensificando a resposta imunológica e, por consequência, liberando IL-1, IL-6 e óxido nítrico. Estes estímulos chegam ao endotélio, o qual libera mais IL-6, prejudicando a estabilidade da membrana, desencadeando outras complicações (Shaikh, S.; Shaikh, H., 2023).

Além disso, as neurotoxicidades, como as ICANS, também são muito comuns, estudos apontam que esta toxicidade vem, geralmente, em segundo lugar (Shaikh, S.; Shaikh, H., 2023). A Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS), condição neuropsiquiátrica que também pode ocorrer semanas após a infusão das *CAR-T* e pode ser reversível, no entanto, ainda há obstáculos para desvendar suas causas, acredita-se que pode ser ocasionada devido à resposta inflamatória decorrente da terapia *CAR-T*, as citocinas liberadas após o processo podem afetar o sistema nervoso central, e causar uma resposta inflamatória no cérebro e em outras partes do sistema nervoso (Stewart; Henden, 2021).

A terapia utilizando as células T modificadas está se tornando cada vez mais potente no tratamento de cânceres hematológicos, como leucemias e mielomas, visto

que, proporciona respostas a longo prazo, entretanto, sua eficácia em tumores sólidos ainda é significativamente baixa (Brudno; Kochenderfer, 2019). O quadro 1 apresenta as neoplasias comumente tratadas pela tecnologia CAR-T.

**Quadro 1:** Dados relacionados a cânceres frequentemente tratados.

CÂNCER	DESCRIÇÃO
Leucemia linfoblástica aguda de células B	A leucemia linfoblástica aguda do tipo B (LLA-B) é uma neoplasia que afeta as células da linhagem linfóide, caracterizada pela produção anormal e excessiva de linfoblastos na medula óssea, o que compromete a produção de outras células. Atualmente, a imunoterapia, especialmente com células T modificadas geneticamente ( <i>CAR-T</i> ), tem se destacado como uma nova abordagem terapêutica, potencializando o sistema imunológico para combater as células cancerígenas e as pesquisas se concentram em diminuir o uso de vetores virais e o tempo entre a leucaférese e a re-infusão ao paciente. (Nascimento <i>et al</i> , 2024)
Linfoma difuso de grandes células B	O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é um tipo agressivo de linfoma não-Hodgkin, caracterizado pela proliferação de linfócitos B grandes nos gânglios linfáticos. Essa condição é geralmente mais prevalente em indivíduos com imunossupressão, como pacientes transplantados ou infectados pelo HIV. O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) pode ser tratado com terapia de células <i>CAR-T</i> (receptores de antígenos quiméricos) em casos de recidiva ou refratariedade após tratamentos convencionais (quimioterapia), e os resultados de estudos clínicos mostraram que a terapia <i>CAR-T</i> pode levar a altas taxas de resposta em pacientes com LDGCB, proporcionando uma opção de tratamento eficaz para aqueles que não responderam a outras terapias. (Moreira <i>et. al</i> , 2023)
Mieloma múltiplo	O mieloma múltiplo é um tipo de câncer que afeta as células plasmáticas, levando à excessiva produção de anticorpos anormais e comprometendo a função imunológica. O tratamento tradicional inclui inibidores do proteassoma, imunomoduladores e anticorpos monoclonais, mas a doença continua sendo incurável, especialmente em casos de recidiva. As células <i>CAR-T</i> , que são células T geneticamente modificadas para atacar células tumorais, têm mostrado resultados promissores em ensaios clínicos,

	especialmente aquelas que visam o antígeno BCMA (antígeno de maturação de células B), oferecendo um novo tipo de terapia para pacientes com mieloma múltiplo refratário. (Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. ABHH, 2021)
--	---

O quadro 2 apresenta dados sobre os artigos selecionados que realizaram estudos acerca das complicações decorrentes da tecnologia CAR-T.

**Quadro 2:** Dados relacionados aos estudos dos artigos selecionados.

Artigos	Objetivo do trabalho	Intervenção	Conclusão
(Zhang <i>et al.</i> , 2017) <i>Engineering CAR-T cells</i>	Estudar e discutir a engenharia de células T com receptores de antígenos quiméricos (CAR-T), que têm alcançado resultados inspiradores em pacientes com condições malignas de células B. O artigo também explora a estrutura e evolução dos CARs, as ferramentas utilizadas para a produção de células CAR-T e os desafios que têm de ser superados para a legitimação difusa dessa tecnologia.	Os resultados mostram que as células CAR-T têm demonstrado eficácia significativa em condições hematológicas malignas, mas ainda enfrentam desafios em tumores sólidos. Isso ocorre, devido à perda de antígenos nas células tumorais, à falta de antígenos únicos e ao microambiente imunossupressor dos tumores sólidos, e para melhorar a eficácia da terapia com células CAR-T, foram feitos aperfeiçoamentos na incorporação de CARs com outras moléculas efetoras, como receptores de PD1 (proteína) e enzimas antioxidantes. Além de que a variação na produção de células CAR-T, por causa dos diferentes materiais de partida gerados a partir da leucaférese, que age na diminuição rápida do número de células leucêmicas e torna difícil a comparação entre produtos.	O estudo chegou à conclusão de que é importante desenvolver um processo de fabricação padronizado para as células CAR-T, com o intuito de estabelecer características críticas de qualidade e um perfil de produto-alvo. Embora os resultados clínicos sejam animadores, é necessário continuar a pesquisa e o desenvolvimento para superar os desafios ligados à terapia com células CAR-T, especialmente em tumores sólidos.
(Huang <i>et al.</i> , 2020) <i>Recent advances in CAR-T cell engineering</i>	O objetivo do estudo foi centrado na investigação dos avanços na engenharia de células CAR-T, destacando modificações na	Os resultados demonstraram que a modificação do comprimento do domínio transmembrana (TM) pode desacelerar a proliferação das células CAR-T sem	O estudo concluiu que as inovações na engenharia de células CAR-T, especialmente as de quarta geração, oferecem esperança para o tratamento de

	<p>estrutura do CAR, incluindo domínios de coestimulação e a importância dos domínios transmembrana e de dobradiça, que afetam a sinalização e a persistência das células CAR-T.</p>	<p>comprometer sua atividade antitumoral, permitindo que os pacientes processem citocinas inflamatórias por um período mais longo. Além disso, a terapia com células CAR-T humanizadas demonstrou uma taxa de resposta global de 58,8% em pacientes com leucemia linfoblástica aguda que não responderam a terapias anteriores. A pesquisa também sugeriu que a terapia CAR-T de múltiplos alvos pode aumentar a eficiência antitumoral e prevenir recaídas. Apesar dos avanços, muitos aspectos das células CAR-T de quarta geração e das próximas gerações ainda não estão claros e requerem mais testes clínicos, como a complexidade do microambiente tumoral (TME) que é um dos principais desafios que a terapia CAR-T enfrenta, especialmente em tumores sólidos.</p>	<p>doenças hematológicas malignas e tumores sólidos avançados. Apesar dos avanços, a complexidade do microambiente tumoral e a necessidade de mais pesquisas sobre as células CAR-T de quarta geração são consideradas.</p>
<p>(Reiser, V., 2020) <i>Beyond CAR T-Cell Therapy: Continued Monitoring and Management of Complications</i></p>	<p>O estudo buscou discutir a terapia com células T com receptor de antígeno quimérico (CAR T-cell) e a necessidade do monitoramento contínuo e gerenciamento das complicações associadas a essa terapia. A pesquisa se concentrou em saber como os profissionais de saúde podem identificar e tratar essas complicações para melhorar os resultados dos pacientes.</p>	<p>Os resultados demonstraram que, embora a terapia CAR T-cell tenha mostrado eficácia significativa no tratamento de doenças hematológicas malignas, ela também está associada a uma série de complicações, como a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e neurotoxicidade. O estudo também enfatizou a importância de um acompanhamento rígido e a implementação de protocolos de avaliação para que seja possível ter um diagnóstico precoce dessas complicações.</p>	<p>O artigo concluiu reafirmando que apesar dos avanços significativos proporcionados pela terapia CAR T-cell, o monitoramento contínuo e a gestão das complicações são essenciais para aumentar os benefícios do tratamento e minimizar os riscos. A colaboração entre diferentes especialidades médicas é fundamental para oferecer um cuidado amplo e de qualidade aos pacientes que recebem essa inovadora terapia.</p>
<p>(Stewart &amp; Henden, 2021) <i>Infectious complications of CAR T-cell</i></p>	<p>Atualizar os conhecimentos sobre as complicações infecciosas associadas à terapia com células T</p>	<p>Os resultados indicaram que infecções virais são comuns entre os pacientes que receberam terapia com células T CAR,</p>	<p>A terapia com células T CAR representou-se como uma modalidade revolucionária de tratamento para</p>

<p><i>therapy: a clinical update.</i></p>	<p>CAR (receptor de antígeno quimérico), e buscou identificar os tipos de infecções que ocorrem após a infusão de células T CAR e discutir estratégias de prevenção e manuseio dessas complicações.</p>	<p>especialmente na fase tardia do tratamento. Isso ocorre, pelo uso da quimioterapia que leva a depleção de linfócitos, resultando em hipogamaglobulinemia profunda. As infecções virais frequentemente observadas incluem o vírus sincicial respiratório, citomegalovírus, influenza e poliovírus. A reativação do citomegalovírus (CMV) é considerada rara, com apenas 2,3% dos pacientes apresentando essa complicação. Além disso, o estudo mencionou casos de infecções prolongadas, como a infecção por SARS-CoV-2, que podem ocorrer em pacientes que receberam terapia com células T CAR, além da necessidade de estratégias de profilaxia antimicrobiana, especialmente para pacientes com histórico de infecções invasivas. A caracterização das síndromes de toxicidade, como a síndrome de liberação de citocinas (CRS), e a neutropenia prolongada são cruciais para melhorar as estratégias de manuseio e os resultados dos pacientes.</p>	<p>pacientes com malignidades hematológicas refratárias. No entanto, a incidência de toxicidade relacionada à terapia e complicações infecciosas concluiu ser alta, o que contribui para a morbidade dos pacientes. Estratégias como profilaxia antimicrobiana e a administração de imunoglobulina intravenosa (IVIG), são necessárias para atenuar esses riscos, mas ainda existem muitas perguntas não respondidas sobre o manuseio da terapia com células T CAR, e que mais pesquisas são necessárias para otimizar os cuidados e melhorar os resultados dos pacientes.</p>
<p>(Hansen <i>et al.</i>, 2021) <i>Toxicities associated with adoptive cellular therapies</i></p>	<p>O estudo investigou as toxicidades associadas às terapias celulares adotivas, com foco especial na síndrome de liberação de citocinas (CRS) e na neurotoxicidade em pacientes tratados com terapia CAR T. O estudo buscou entender a prevalência, a gravidade e os mecanismos subsequentes a essas toxicidades.</p>	<p>Os resultados indicaram que a Síndrome de liberação de Citocinas (CRS), é uma complicação comum em pacientes que receberam a terapia CAR T, com manifestações que variam de febre leve a falência multissistêmica. A gravidade da CRS é classificada em cinco graus, sendo o grau 1 caracterizado por febre e o grau 5 por morte relacionada à CRS. A neurotoxicidade também foi observada em uma proporção significativa de pacientes, com sintomas</p>	<p>Embora a terapia CAR T seja um avanço significativo no tratamento de malignidades hematológicas, as toxicidades associadas, como CRS e neurotoxicidade, são preocupações importantes que requerem atenção contínua. E pesquisas futuras necessitam se concentrar em estratégias para reduzir essas toxicidades e melhorar a segurança e</p>

		<p>que podem incluir confusão, convulsões e disfunção neurológica, sendo importante monitorar e gerenciar as toxicidades associadas à terapia <i>CAR T</i>. Salientando que a compreensão do microambiente tumoral e a resposta imune do paciente são cruciais para prever e diminuir esses efeitos adversos, além de destacar a necessidade de protocolos de tratamento que incluam intervenções precoces para a CRS e neurotoxicidade, a fim de melhorar os resultados dos pacientes.</p>	<p>eficácia das terapias com <i>CAR T</i>.</p>
--	--	---	--

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a realização deste trabalho pode-se considerar que a tecnologia *CAR-T* está se tornando promissora no tratamento do câncer, porém há muitos desafios a serem superados para que se torne de fato acessível e eficaz. Os efeitos adversos decorrentes ainda estão sendo estudados, e a pouca eficácia em tumores sólidos também, para que haja o melhor desenvolvimento da resposta do paciente. Os investimentos realizados para o aprimoramento das técnicas tornam a terapia *CAR-T* uma área muito promissora e de esperança, a qual irá trazer soluções para os empecilhos atuais, proporcionando uma melhor qualidade de vida, ou a cura, a portadores de neoplasias.

### REFERÊNCIAS

- ABBOTT, M.; USTOYEV, Y. (2019). Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 35, n. 5, e150923, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.002>. Acesso em 23 ago. 2024
- BRUDNO, J. N.; KOCHENDERFER, J. N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. **Blood Reviews**, v. 34, n. 1, p. 45-55, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.002>. Acesso em: 10 ago. 2024.
- GRIFFITHS, A. J. F.; DOEBLEY, J.; PEICHEL, C.; WASSARMAN, D. A. **Introdução à Genética**. 12 ed. Guanabara Koogan, São Paulo, 2022. 768 p.

- HANSEN, D. K.; DAM, M.; FARAMAND, R. G. Toxicities associated with adoptive cellular therapies. **Best Practice and Research: Clinical Haematology**. v. 34, n.3, e101287, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2021.101287>. Acesso em: 02 set. 2021.
- HUANG, R.; LI, X.; HE, Y.; ZHU, W.; GAO, L.; LIU, Y.; GAO, L.; WEN, Q.; ZHONG, J. F.; ZHANG, C.; ZHANG, X. Recent advances in CAR-T cell engineering. **Journal of Hematology and Oncology**, vol.13, n. 1, p. 2-19. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00910-5>. Acesso em: 15 ago. 2024.
- JORGE, J. J. Imunoterapia no tratamento do câncer. **Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia**, v.3, n. 2, p. 133-138, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20190023>. Acesso em: 12 set. 2024.
- LÓPEZ, M. M.; CARDONA, A. F. (2020). Introducción historia del cáncer y el cáncer en la historia. **Medicina**, v. 4, n. 2, p. 528-562. 2021. Disponível em: [HTTPS://DOI.ORG/10.56050/01205498.1559](https://doi.org/10.56050/01205498.1559). ACESSO EM: 04 SET. 2024.
- MAIOLINO, A.; COSTA, L. J.; PASQUINI, M.; CRUSOE, E. Q.; VIGORITO, A. C.; SALVINO, M. A.; SEGURO, F. S.; SCHMIDT FILHO, J.; HUNGRIA, V. T. M. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. IV: CAR-T cell therapy for multiple myeloma patients. **Hematol. Transfus. Cell Ther.**, v. 43, s. 2, p. 30-34, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.09.004>. Acesso em 03 ago. 2024.
- REISER, V. Beyond CAR T-Cell Therapy: Continued Monitoring and Management of Complications. **Journal of the Advanced Practitioner in Oncology**, v. 11, n. 2, p. 159-167, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.6004/jadpro.2020.11.2.4>. Acesso em: 30 ago 2024.
- SHAIKH, S., SHAIKH, H. **CART Cell Therapy Toxicity**. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37276287/>. Acesso em 15 ago. 2024.
- STEWART, A. G.; HENDEN, A. S. Infectious complications of CAR T-cell therapy: a clinical update. **Therapeutic Advances in Infectious Disease**, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/204993612111036773>. Acesso em 01 set. 2024.
- ZHANG, C.; LIU, J.; ZHONG, J. F.; ZHANG, X. Engineering CAR-T cells. **Biomarker Research**, v. 5, n. 1, p. 1-6, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40364-017-0102-y>. Acesso em: 19 ago. 2024.