

Fatores de risco para desenvolvimento de síndromes neurotóxicas por uso de células CAR-T: Uma revisão integrativa

Risk factors for the development of neurotoxic syndromes from the use of CAR-T cells: An integrative review

Factores de riesgo para el desarrollo de síndromes neurotóxicos por el uso de células CAR-T: Una revisión integradora

Recebido: 10/06/2025 | Revisado: 16/06/2025 | Aceitado: 16/06/2025 | Publicado: 18/06/2025

Leandro Maia Leão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8393-687X>
Centro Universitário CESMAC, Brasil
E-mail: leandro-maia@hotmail.com

Josemir de Almeida Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3295-1006>
Centro Universitário CESMAC, Brasil
E-mail: josemir.lima@cesmac.edu.br

Uirassú Tupinambá Silva de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5760-5516>
Centro Universitário CESMAC, Brasil
E-mail: uirassu.lima@cesmac.edu.br

Helder Delano Barboza de Farias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0572-8669>
Centro Universitário CESMAC, Brasil
E-mail: helderdbfarias@gmail.com

Vívia Marcella dos Santos Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0660-4257>
Centro Universitário CESMAC, Brasil
E-mail: enfermeiraviv@gmail.com

Yolanda Gomes Torres Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2254-3295>
Centro Universitário CESMAC, Brasil
E-mail: yolanda.pinto@cesmac.edu.br

Marcos Darlan Balbino Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5003-4844>
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Brasil
E-mail: marcos.ferreira@academico.uncisal.edu.br

Luciana da Silva Viana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-138X>
Centro Universitário CESMAC, Brasil
E-mail: luciana.viana@cesmac.edu.br

Resumo

A imunoterapia *CAR-T* é um tratamento inovador e de complexa tecnologia, que vem demonstrando eficácia em cânceres do sistema hematopoiético, porém, podem ocorrer efeitos adversos, tais como as síndromes neurotóxicas. Objetivou-se analisar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de síndromes neurotóxicas após infusão da imunoterapia *CAR-T*. Trata-se de uma revisão integrativa de abordagem qualitativa com caráter exploratório. A pesquisa ocorreu na base de dados PubMed, no período de tempo entre 2020 a 2025, utilizando a estratégia de busca: “*CAR-T Cell* Therapy*” OR “*Immunotherapy AND CAR-T Cell**” AND “*Neurotoxicity Syndrome**” OR “*Cell-Associated Neurotoxicity**”; foram utilizados critérios do PRISMA2020, após aplicados critérios de inclusão e exclusão, os estudos selecionados foram analisados qualitativamente segundo os passos da Análise Textual Discursiva. Aplicados os critérios de inclusão e exclusão, 13 artigos foram selecionados para compor o estudo. Os fatores associados a maiores riscos de CRS e ICANS por imunoterapia *CAR-T* identificados são: tipos de produtos *CAR*, interleucinas inflamatórias liberadas simultaneamente, elevada carga tumoral, lesão renal aguda, sepse, histórico de lesão neurológica, início abrupto dos sintomas neurotóxicos e taxas elevadas de desidrogenase lática. Infere-se que diversos fatores influenciam nos riscos das neurotoxicidades, contribuindo na complexidade desse efeito, tornando-se necessária a realização de estudos adicionais para aprofundar a compreensão dos mecanismos envolvidos, identificar

outros possíveis fatores de risco e viabilizar a padronização de protocolos farmacológicos de manejo para pacientes acometidos.

Palavras-chave: Imunoterapia Celular Adotiva; Terapia por Receptor de Antígeno Quimérico; Terapia CAR com Células T; Fatores de Risco; Síndromes Neurotóxicas.

Abstract

CAR-T immunotherapy is an innovative and technologically complex treatment that has proven effective in hematopoietic cancers. However, adverse effects such as neurotoxic syndromes may occur. The objective of this study was to analyze the risk factors associated with the development of neurotoxic syndromes after CAR-T immunotherapy infusion. This is an integrative review with a qualitative and exploratory approach. The research was conducted in the PubMed database, between 2020 and 2025, using the search strategy: “CAR-T Cell* Therapy” OR “Immunotherapy AND CAR-T Cell*” AND “Neurotoxicity Syndrome*” OR “Cell-Associated Neurotoxicity”; PRISMA2020 criteria were used, and after applying inclusion and exclusion criteria, the selected studies were qualitatively analyzed according to the steps of Discursive Textual Analysis. After applying the inclusion and exclusion criteria, 13 articles were selected to compose the study. The factors associated with higher risks of CRS and ICANS due to CAR-T immunotherapy identified are: types of CAR products, inflammatory interleukins released simultaneously, high tumor burden, acute kidney injury, sepsis, history of neurological injury, abrupt onset of neurotoxic symptoms, and high lactate dehydrogenase rates. It is inferred that several factors influence the risks of neurotoxicities, contributing to the complexity of this effect, making it necessary to conduct additional studies to deepen the understanding of the mechanisms involved, identify other possible risk factors, and enable the standardization of pharmacological management protocols for affected patients.

Keywords: Adoptive Cellular Immunotherapy; Chimeric Antigen Receptor Therapy; CAR T Cells Therapy; Risk Factors; Neurotoxic Syndromes.

Resumen

La inmunoterapia CAR-T es un tratamiento innovador y de tecnología compleja, que ha demostrado su eficacia en cánceres del sistema hematopoyético, sin embargo, pueden producirse efectos adversos, como los síndromes neurotóxicos. El objetivo fue analizar los factores de riesgo asociados al desarrollo de síndromes neurotóxicos tras la infusión de la inmunoterapia CAR-T. Se trata de una revisión integradora de enfoque cualitativo con carácter exploratorio. La investigación se llevó a cabo en la base de datos PubMed, en el período comprendido entre 2020 y 2025, utilizando la estrategia de búsqueda: «CAR-T Cell* Therapy» OR «Immunotherapy AND CAR-T Cell*» AND «Neurotoxicity Syndrome*» OR «Cell-Associated Neurotoxicity»; se utilizaron los criterios de PRISMA2020 y, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, los estudios seleccionados se analizaron cualitativamente siguiendo los pasos del Análisis Textual Discursivo. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 13 artículos para componer el estudio. Los factores asociados a mayores riesgos de CRS e ICANS por inmunoterapia CAR-T identificados son: tipos de productos CAR, interleucinas inflamatorias liberadas simultáneamente, carga tumoral elevada, lesión renal aguda, sepsis, antecedentes de lesión neurológica, inicio abrupto de los síntomas neurotóxicos y tasas elevadas de deshidrogenasa láctica. Se deduce que varios factores influyen en los riesgos de neurotoxicidad, lo que contribuye a la complejidad de este efecto, por lo que es necesario realizar estudios adicionales para profundizar en la comprensión de los mecanismos implicados, identificar otros posibles factores de riesgo y viabilizar la estandarización de los protocolos farmacológicos de manejo para los pacientes afectados.

Palabras clave: Inmunoterapia Celular Adoptiva; Terapia con Receptores de Antígenos Quiméricos; Terapia CAR con Células T; Factores de Riesgo; Síndromes de Neurotoxicidad.

1. Introdução

A presente revisão teve como objeto de análise os efeitos adversos que ocorrem por meio da Imunoterapia Celular Adotiva (ICA) que utiliza a modificação gênica dos Receptores de Antígenos Quiméricos (CARs) em células linfocitárias T, esses efeitos são conhecidos também como síndromes neurotóxicas, a análise ocorreu desde os conceitos sobre ICA, CARs, seus efeitos adversos e os fatores de risco que aumentam a chance no desenvolvimento desses efeitos; a escolha desse estudo ocorreu através de fortes evidências científicas concerne a essa terapia inovadora e a importância para o profissional de saúde em conhecer os fatores de risco associados e saber identificar de maneira correta pacientes que apresentarem esses efeitos adversos.

Os CARs são receptores de membrana capazes de identificar e sinalizar processos bioquímicos que são de suma importância, ampliando a capacidade de migração, reconhecimento e eliminação por células do sistema imunológico. Essa

terapia vem sendo amplamente utilizada em células T, conferindo-lhes essas habilidades para combater de maneira mais eficaz certos tipos de enfermidades (Chen *et al.*, 2024).

A imunoterapia que utiliza receptores de antígenos quiméricos é uma abordagem inovadora que tem demonstrado grande eficácia em tratamentos de enfermidades específicas, principalmente voltados a área oncológica. As primeiras abordagens exitosas dessa terapia ocorreram para cânceres do sistema hematopoiético, como linfomas e leucemias, principalmente de células B, através de modificações de células T em *CAR-T*, entretanto, essa abordagem tem se estendido para outros âmbitos da medicina também (Marofi *et al.*, 2021; Zhong & Liu, 2024).

As células *CAR-T* possuem grande capacidade de reconhecimento específico de determinados receptores de membrana, criando uma sinalização celular eficaz, entretanto, por conta de seu mecanismo de ação, uma parcela de pacientes que a utiliza passa a apresentar sintomas considerados efeitos adversos dessa terapia, sendo duas síndromes associadas, uma chamada de *Cytokine Release Syndrome (CRS)* e outra de *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)*, onde a *CRS* é associada a uma rápida e extensa liberação de citocinas no organismo e a *ICANS* é relacionada ao aumento dos níveis de citocinas no líquido cefalorraquidiano e a permeabilidade da barreira hematoencefálica (Grant *et al.*, 2022).

As síndromes neurotóxicas associadas à imunoterapia por células *CAR-T* são de fato preocupantes, mas, não inviabilizam a terapia, pois, já existem protocolos (não padronizados) que são utilizados para reverter os efeitos adversos da terapia, visando contrariar o mecanismo de ação do quadro de inflamação sistêmica por conta do excesso de citocinas liberadas e dos sintomas causados por elas quando ultrapassam a barreira hematoencefálica (Velasco *et al.*, 2023).

Face ao exposto, conota grande relevância responder à questão norteadora do estudo: ‘Em pacientes submetidos a imunoterapia por células *CAR-T*, quais os fatores de risco estão associados ao desenvolvimento de síndromes neurotóxicas?’.

A investigação dos fatores de risco associados ao desenvolvimento de síndromes neurotóxicas relacionadas à imunoterapia em células *CAR-T* tem muita relevância diante dos avanços terapêuticos emergentes. O progresso nas técnicas de engenharia genética, combinado com um melhor entendimento dos mecanismos subjacentes à neurotoxicidade, oferece a oportunidade de desenvolver novas estratégias para aumentar a segurança e a eficácia dessa abordagem terapêutica.

Compreender esses fatores é essencial não apenas para aprimorar os resultados clínicos da imunoterapia *CAR-T*, mas também, para enfrentar os desafios impostos pelos efeitos adversos, como as síndromes neurotóxicas, que podem comprometer o potencial dessa tecnologia. Assim, estudos nessa área são indispensáveis para consolidar os sucessos clínicos dessa terapia e minimizar os riscos associados, contribuindo para avanços significativos no tratamento do câncer e na qualidade de vida dos pacientes.

Sendo assim, a presente revisão objetivou analisar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de síndromes neurotóxicas em pacientes submetidos a imunoterapia por células *CAR-T*.

2. Métodos

Realizou-se uma pesquisa de natureza qualitativa (Pereira *et al.*, 2018), num estudo de natureza bibliográfica (Snyder, 2019), buscando sintetizar a análise dos discursos dos artigos.

O tipo de estudo realizado é uma revisão integrativa da literatura. Esse tipo de estudo científico reúne e analisa criticamente uma gama de pesquisas primárias e secundárias acerca um determinado assunto, realizando uma síntese crítica e de fácil compreensão das evidências científicas existentes e também identifica áreas de consenso e controvérsia, além de proporcionar possíveis caminhos para investigações futuras (Kutcher & LeBaron, 2022).

Este estudo foi estruturado de acordo com o método padronizado para a elaboração de revisões integrativas. As sete fases sequenciais, propostas por Kutcher & LeBaron (2022), que guiaram esta pesquisa foram: a definição do problema de

pesquisa, a delimitação dos objetivos, o levantamento bibliográfico, a coleta e apreciação dos dados, a análise crítica e a compilação dos achados, o debate sobre os resultados e a comunicação final e publicação da revisão.

O desenvolvimento da questão norteadora da pesquisa foi realizado através de uma personalização da estratégia PICO, sendo modificada em PEO (Pacientes, Exposição e Desfecho/Outcome). Ao final, a estratégia PEO ficou: Pacientes (P): Pessoas submetidas a imunoterapia CAR-T; Exposição (E): Identificação dos fatores de risco associados ao desenvolvimento de síndromes neurotóxicas; Desfecho/Outcome (O): Desenvolvimento de síndromes neurotóxicas (Hosseini *et al.*, 2024).

A pesquisa dos artigos utilizados no presente estudo ocorreu na base de dados PubMed, sendo identificados os que se enquadravam com o objetivo geral do estudo, a busca das publicações ocorreu por meio dos descritores da Medical Subject Headings (MeSH) a saber: “CAR-T Cell* Therapy” OR “Immunotherapy AND CAR-T Cell*” AND “Neurotoxicity Syndrome*” OR “Cell-Associated Neurotoxicity”, o escopo da busca foi ampliado pela categoria pesquisa avançada, onde foi selecionado para buscar os descritores em *title* e *abstract*. A estratégia de busca completa pode ser contemplada na ilustração do Quadro 1.

Quadro 1 - Estratégia de busca na base de dados PubMed.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	NÚMERO DE ARTIGOS ENCONTRADOS
PubMed	“CAR-T Cell* Therapy” OR “Immunotherapy AND CAR-T Cell*” AND “Neurotoxicity Syndrome*” OR “Cell-Associated Neurotoxicity”	749

Fonte: Autores (2025).

A busca foi realizada entre os meses de janeiro e maio de 2025. A lista de referência de todos os estudos e análises dentro dos padrões de elegibilidade, foram digitalizadas manualmente para identificar possíveis estudos adicionais para inclusão.

Visando maior clareza expositiva, os parâmetros para inclusão e exclusão dos estudos foram dispostos em formato de tabela, encontrando-se integralmente apresentados no Quadro 2.

Quadro 2 - Critérios de Inclusão e Exclusão.

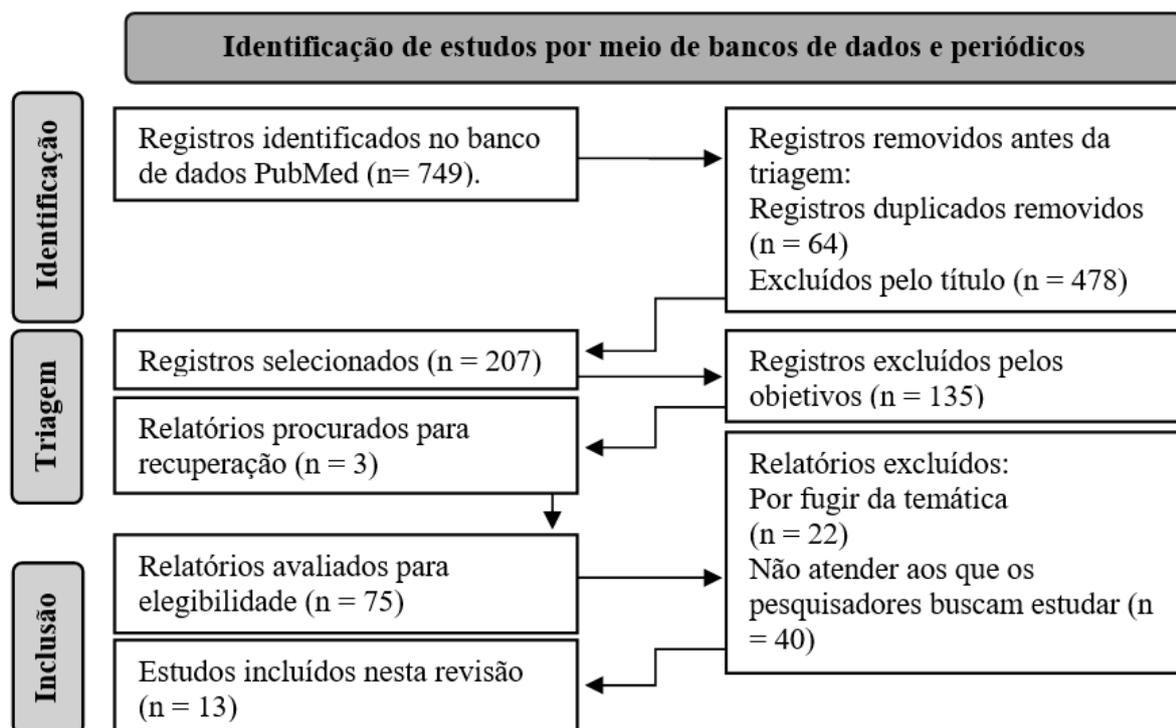
CRITÉRIOS	DADOS
INCLUSÃO	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos realizados nos últimos cinco anos (2020 a 2025); • Artigos completos publicados no banco de dados <i>PubMed</i> no idioma inglês; • Estudos que abordem o objetivo geral da presente pesquisa; • Estudos que abordem a imunoterapia CAR em qualquer contexto, clínico ou pré-clínico; • Estudos que abordem a imunoterapia CAR utilizada em células T; • Estudos que abordem os efeitos adversos (síndromes neurotóxicas) da imunoterapia CAR-T; • Estudos que mencionem fatores de risco associados aos efeitos adversos dessa terapia; • Estudos pré-clínicos, ensaios clínicos, revisões, revisões sistemáticas e metanálises.
EXCLUSÃO	<ul style="list-style-type: none"> • Artigos duplicados; • Estudos que não discutam sobre a imunoterapia CAR-T; • Estudos que não discutam sobre os efeitos adversos da imunoterapia CAR-T; • Artigos que não são revisões ou pesquisas originais, como opiniões sem dados empíricos ou editoriais; • Estudos com dados inadequados ou irrelevantes para a pergunta do presente estudo; • Artigos que não estão focados diretamente na imunoterapia CAR-T e/ou em seus efeitos adversos.

Fonte: Autores (2025).

A seleção da amostra ocorreu por meio de um processo de triagem. Inicialmente, os estudos foram avaliados com base em seus títulos, resumos e descritores. Se essa análise preliminar indicava que o artigo era potencialmente elegível, ele era submetido a uma leitura integral. A inclusão definitiva na revisão foi determinada após essa análise completa, de acordo com os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

A triagem e a seleção dos estudos para esta revisão foram conduzidas em conformidade com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020)*, conforme Page *et al.* (2021). O detalhamento das etapas deste processo de seleção está ilustrado no fluxograma apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do processo de identificação, triagem e inclusão dos estudos.



Fonte: Autores (2025).

A extração das informações dos artigos incluídos foi conduzida de maneira independente pelos pesquisadores, com base em um formulário padronizado. Os dados qualitativos extraídos de cada publicação compreenderam: autoria e ano, periódico, tipo de estudo, população, critérios de elegibilidade, instrumentos de coleta, variáveis e desfechos primários.

Realizou-se o exame crítico do material selecionado de forma qualitativa, seguindo passos da Análise Textual Discursiva (ATD) para uma melhor organização (Moraes & Galiazzi, 2016). A ATD resultou nas seguintes categorias analíticas: utilização da imunoterapia *CAR* em células T; síndromes neurotóxicas associadas a imunoterapia *CAR-T* e fatores de risco associados ao desenvolvimento das síndromes neurotóxicas em pacientes que utilizarem a imunoterapia *CAR-T* (Quadro 3); Para cada publicação, foram examinadas as seguintes variáveis: autoria, ano, local do estudo, faixa etária da população, objetivos propostos, nível de evidência e os achados mais relevantes.

Quadro 3 - Estruturação das categorias analíticas e unidades de significado para a Análise Textual Discursiva (ATD).

UNIDADES DE SIGNIFICADO ORIUNDAS DA ANÁLISE TEXTUAL DISCURSIVA (ATD)		
ETAPAS DA ATD	GRUPO	Imunoterapia por Receptores de Antígenos Quiméricos
UNITARIZAÇÃO	G1	1. Imunoterapia <i>CAR</i> em células T. 2. Sintomas advindos das síndromes neurotóxicas.
	G2	1. Síndrome de Liberação de Citocinas (<i>CRS</i>). 2. Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (<i>ICANS</i>).
	G3	1. Fatores de risco associados ao desenvolvimento das síndromes neurotóxicas por imunoterapia <i>CAR-T</i> .

Fonte: Autores (2025).

A força da evidência científica de cada artigo foi avaliada utilizando uma escala de classificação adaptada. Os estudos foram categorizados da seguinte forma: 1) Revisões sistemáticas e/ou metanálises; 2) Revisões sistemáticas de estudos qualitativos e/ou descritivos; 3) Revisões qualitativas e descritivas; 4) Estudos clínicos originais; e 5) Estudos pré-clínicos originais. O conteúdo de cada publicação foi subsequentemente discutido com base na literatura científica pertinente.

3. Resultados

Concluído o processo de busca e seleção, a amostra final foi composta por 13 publicações. As informações pertinentes de cada artigo como: autoria, título, periódico, ano de publicação, fator de impacto, objetivo e desenho metodológico; foram sistematicamente extraídas e estão sintetizadas no Quadro 4.

Quadro 4 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão.

AUTOR	TÍTULO DO ARTIGO	PERIÓDICO DO ESTUDO E ANO	FATOR DE IMPACTO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO
Bui et al.	Advancements and challenges in developing in vivo CAR T cell therapies for cancer treatment	EBioMedicine, 2024	9.7	Discorrer sobre a capacidade terapêutica da imunoterapia <i>CAR-T</i> e seus desafios	Revisão
Chohan, Siegler, Kenderian	CAR-T Cell Therapy: the Efficacy and Toxicity Balance	Current Hematologic Malignancy Reports, 2023	2.7	Abordar a inovação trazida pela imunoterapia <i>CAR-T</i> para câncer do sistema hematopoiético	Revisão
Boulch et al.	A major role for CD4(+) T cells in driving cytokine release syndrome during CAR T cell therapy	Cell reports medicine, 2023	11.7	Descrever as síndromes neurotóxicas <i>CRS</i> e <i>ICANS</i> e abordar a alta carga tumoral sendo fator de risco para esses efeitos adversos	Estudo original
Gatto et al.	CAR-T cells neurotoxicity from consolidated practice in hematological malignancies to fledgling experience in CNS tumors: fill the gap	Frontiers in oncology, 2023	3.5	Sintetizar os sintomas causados pela síndrome neurotóxicas <i>CRS</i>	Revisão
Velasco et al.	CAR T-cell-associated neurotoxicity in central nervous system hematologic disease: Is it still a concern?	Frontiers in neurology, 2023	2.7	Abordar alguns sintomas causados pela <i>CRS</i> em condição grave	Revisão
Sterner e Sterner.	Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome in chimeric antigen receptor-T cell therapy	Frontiers in immunology, 2022	5.7	Apresentar alguns sintomas relacionados a <i>ICANS</i> e sua gravidade	Revisão

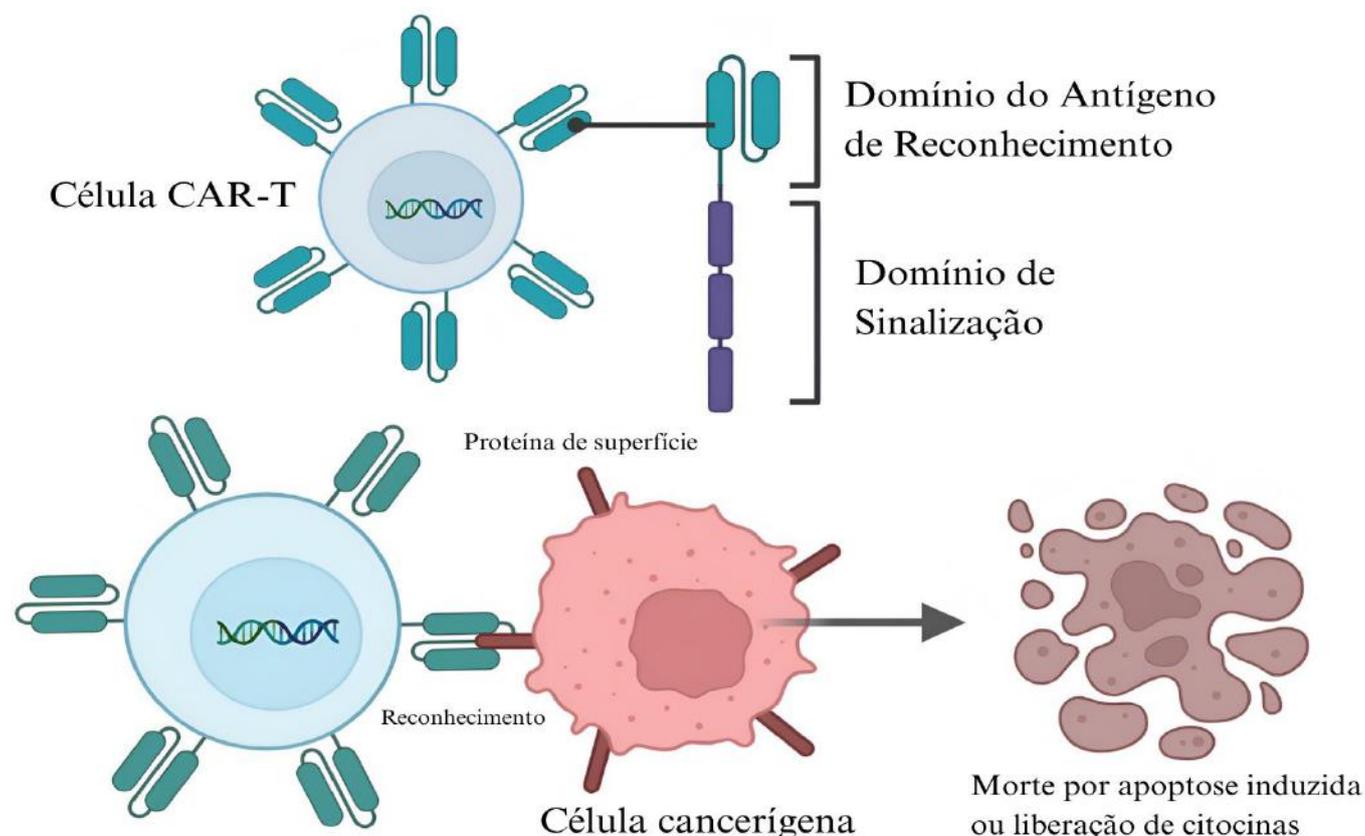
Morris et al.	Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy	Nature reviews immunology, 2022	67.7	Relatar nuances das síndromes neurotóxicas na imunoterapia por células <i>CAR-T</i> , associando alta carga tumoral as síndromes	Revisão
Rejeski et al.	Immune effector cell-associated haematotoxicity after <i>CAR T</i> -cell therapy: from mechanism to management	The Lancet Haematology, 2024	15.4	Descrever as síndromes neurotóxicas associadas à infusão de células <i>CAR-T</i>	Revisão
Kewan et al.	<i>CAR T</i> -Related Toxicities Based on Dynamic Proteomic Profiles Identifies Risk Factors for Cytokine Release Syndrome (CRS) and Immune Effector Cell -Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)	Blood, 2023	21	Abordar os níveis proteômicos de pacientes que apresentaram <i>CRS</i> e/ou <i>ICANS</i> e relatar quais marcadores indicam riscos para surgimento de síndromes neurotóxicas	Estudo prospectivo
Chishinga et al.	Risk stratification for immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome in patients receiving chimeric antigen receptor <i>T</i> cell therapy	Journal of clinical oncology, 2024	42.1	Identificar duas condições de risco para pacientes manifestarem <i>CRS</i> e/ou <i>ICANS</i> , e são elas: lesão renal aguda e sepse	Estudo transversal
Butt et al.	Neuroaxonal injury, but not astrocyte injury, is associated with <i>CAR T</i> cell related icans	Transplantation and cellular therapy, 2024	8.4	Realizada a análise do biomarcador <i>Neurofilament Light Chain</i> , verificado o risco de <i>ICANS</i> para pacientes com histórico de lesões neurológicas	Estudo retrospectivo
Larue et al.	Neurofilament light chain levels as an early predictive biomarker of neurotoxicity after <i>CAR T</i> -cell therapy	Journal for immunotherapy of cancer, 2024	10.3	Analisado o risco aumentado para <i>ICANS</i> em pacientes com histórico de lesão neurológica identificado em biomarcadores proteômicos	Estudo prospectivo
Shouval et al.	Predictors of Cytokine Release Syndrome and Neurotoxicity in Patients with Large B-Cell Lymphoma and Their Impact on Survival	Blood, 2023	21	Discorrer sobre uma gama de fatores que elevam os riscos para desenvolvimento de <i>CRS</i> e <i>ICANS</i> pela imunoterapia de células <i>CAR-T</i>	Estudo retrospectivo

Fonte: Autores (2025).

4. Discussão

A imunoterapia *CAR-T* é um procedimento de alta tecnologia e especificidade, modificando a célula linfocitária *T* através de um vetor lentiviral carregando o gene *CAR*, o vetor se acopla ao material genético da célula *T*, fazendo com que ela expresse os Receptores de Antígenos Quiméricos (*CARs*) específicos do material genético que o lentivírus carrega, essa modalidade terapêutica tem demonstrado grande eficácia em diversos tipos de cânceres ao redor do mundo, principalmente quando se trata de cânceres do sistema hematopoiético, fazendo com que seja notória a sua capacidade terapêutica e inovadora, tornando-se uma excelente alternativa perante tratamentos antigos e convencionais como a quimioterapia e radioterapia. Em alguns países como Estados Unidos da América e Brasil, os órgãos fiscalizadores já aprovaram alguns produtos dessa terapia para uso humano em tipos variados de cânceres. As células *CAR-T* possuem a capacidade amplificada de reconhecer e eliminar células cancerígenas específicas através de proteínas de superfície, induzindo a morte celular por apoptose ou citólise (Bui *et al.*, 2024; Chohan *et al.*, 2023).

Figura 2 - Ilustração do princípio da terapia com células CAR-T, domínios de reconhecimento, sinalização e ação terapêutica.



Legenda: Atividade antitumoral mediada por células T com Receptor de Antígeno Quimérico (CAR). A célula T é projetada para expressar um receptor sintético. Este receptor possui um domínio de reconhecimento de antígeno que se liga a uma proteína de superfície na célula cancerígena. Essa ligação ativa cascatas de sinalização intracelular que culminam na ativação da célula CAR-T e na citólise da célula-alvo, seja pela indução programada de apoptose ou pela secreção de citocinas como o Interferon-Gama (IFN- γ) e o Fator de Necrose Tumoral-Alfa (TNF- α).

Nota: Imagem criada com o programa BioRender, do site <https://BioRender.com>; em 10 de junho de 2025, link de acesso a imagem original encontra-se nas referências.

Fonte: Autores (2025).

A imunoterapia por células CAR-T, embora promissora, ainda enfrenta desafios significativos em sua aplicação clínica. Essas células têm o potencial de induzir síndromes neurotóxicas, essas toxicidades estão associadas a potente ativação imunológica que promovem. Esse processo resulta na liberação exacerbada de citocinas no organismo do paciente; desencadeando uma série de efeitos adversos. A primeira toxicidade observada é a *Cytokine Release Syndrome (CRS)*, caracterizada por uma inflamação a nível sistêmico causada pelo excesso de citocinas circulantes. A segunda toxicidade está amplamente relacionada à primeira, denominada de *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)*, com sintomatologias de encefalopatia tóxica causada por um rompimento da barreira hematoencefálica imbuída de citocinas. Sendo a CRS intimamente relacionada a ICANS (Boulch *et al.*, 2023).

A CRS pode apresentar-se de duas formas, branda ou grave; quando apresentada na forma branda, a sintomatologia pode envolver: piroxia, rigor muscular, torpor e perda de peso, e tem característica persistente, onde a piroxia pode ser de alto grau; já quando apresentada na forma grave ela ganha características de uma resposta inflamatória sistêmica, a sepse propriamente dita e a sintomatologia pode envolver: hipotensão, disfunção orgânica, hipóxia, falência múltipla de órgãos; todavia, mesmo quando essas características sintomatológicas apresentam-se na forma grave, o uso da terapia por células CAR-T não é invalidado, pois, as síndromes neurotóxicas que ela apresenta podem ser evitáveis e tem características reversíveis na

maior parte dos casos em que ocorreram, sendo de suma importância a identificação precoce das condições para que haja o manejo farmacológico adequado através de corticosteroides e tocilizumabe (bloqueador de interleucina 6), evitando assim, maiores complicações (Velasco *et al.*, 2023; Gatto *et al.*, 2023).

Já a *ICANS* apresenta-se como uma manifestação neurotóxica que causa encefalopatia grave, possuindo sintomatologias de amplo espectro neuropsiquiátrico, onde são observadas manifestações sintomatológicas como: desorientação, disfagia, dislalia, afasia, obnubilção, habilidades motoras finas prejudicadas e convulsões; em casos onde esse quadro apresenta-se de maneira grave, podem ocorrer também: miastenia, edema cerebral e coma (Sternier & Sternier, 2022).

As condições da *ICANS* ocorrem por conta do rompimento da barreira hematoencefálica, onde as citocinas liberadas de maneira exagerada conseguem transpassar para a área neurológica, é observado que as síndromes neurotóxicas por imunoterapia *CAR-T* possuem interação entre si, onde a maior parte dos pacientes que apresentaram *ICANS*, anteriormente apresentaram sintomatologia de *CRS* também, entretanto, houveram poucos casos assimétricos a esse padrão; pacientes desenvolveram *ICANS* sem apresentar *CRS* anteriormente ou apresentaram as duas síndromes neurotóxicas no mesmo momento, embora a sintomatologia possa ser agravante, a *ICANS* também é reversível na maioria dos casos que é apresentada (Sternier & Sternier, 2022; Morris *et al.*, 2022; Rejeski *et al.*, 2024).

56 pacientes foram avaliados durante a utilização da imunoterapia por células *CAR-T*, sendo a idade média de 65 anos, possuindo malignidades hematológicas variadas, 35 (63%) desenvolveram *CRS* (89% grau 1, 8% grau 2 e 3% grau 3) e 18 (32%) desenvolveram *ICANS* (72% grau 1, 22% grau 2 e 6% grau 3); nas análises de fatores proteômicos e presença de interleucinas através da classificação de Wilcoxon e análise da característica de operação do receptor (*ROC*), foi obtido o seguinte resultado durante a *CRS*: Em relação aos níveis proteômicos, o Fator de Células-Tronco (*SCF*) e *IL6* foram associados a maiores chances de *CRS*; quanto aos níveis de citocinas: *GRO- α* , *IL3*, *IL5*, *IL6*, *IL10*, *TNF α* e *MCP-2* também foram associados a maiores chances de *CRS*; com base na análise *ROC*, foram identificados os melhores pontos de corte para estimar a *CRS*, onde níveis elevados de *IL3*, *IL5*, *IL6* e *IL10* elevadas foram associadas a maiores chances de *CRS* (Kewan *et al.*, 2023).

Para *ICANS* a análise identificou: *IL3*, *IL6*, *IL8* e *IL10* associadas a maiores chances de ocorrência da *ICANS*, os melhores pontos de corte da análise para estimar *ICANS* identificou as mesmas interleucinas, após a análise, concluiu-se que as *IL3*, *IL6*, *IL10* e *IL8* elevadas foram associadas a maiores chances de *ICANS*; a análise abrangente dos perfis proteômicos plasmáticos identificaram: *IL3*, *IL6*, *IL5* e *IL10* como interleucinas preditivas para *CRS* e *ICANS*, independentemente do produto da células *CAR-T* utilizado (Kewan *et al.*, 2023).

O código CID-10 foi utilizado para consultar o banco de dados *National Inpatient Sample* dentro do período de 2016 a 2020, identificando 467 pacientes que receberam a imunoterapia por células *CAR-T*. A média de idade dos pacientes foi de 60 anos, e 29 (6,2%) dos pacientes desenvolveram *ICANS*. O estudo revelou duas condições significativamente associadas a manifestação da condição, a primeira condição: Lesão Renal Aguda (LRA) e a segunda condição foi Sepsis, ambas associadas a um risco aumentado de *ICANS* (Chishinga *et al.*, 2024).

Estudos analisaram uma associação entre histórico de lesão neurológica de pacientes e o surgimento de *ICANS*, pelo biomarcador *Neurofilament Light Chain (NfL)*, onde foi identificado que níveis elevados de *NfL* no momento do tratamento são preditivos não somente para o surgimento de *ICANS*, mas, para o grau de gravidade da condição, onde essa associação foi notória para níveis de *NfL* acima de 75pg/mL (Butt *et al.*, 2024; Larue *et al.*, 2024).

Através de análises da carga tumoral de cada paciente que utilizou a imunoterapia *CAR*, a *CRS* ocorreu com maior frequência nos pacientes que possuíam alta carga tumoral no organismo, sugerindo que, quanto maior for a carga tumoral da malignidade que o paciente apresenta, maior será o risco do surgimento da *CRS*, que influencia também em risco aumentado para o surgimento de *ICANS*, por conta da gravidade que a *CRS* pode ser apresentada (Boulch *et al.*, 2023; Morris *et al.*, 2022).

Foi analisado retrospectivamente 1916 pacientes que apresentavam a condição de Linfoma de Grandes Células B, um tipo de linfoma não Hodgkin, a média de idade dos pacientes foi de 64 anos, foram tratados com células *CAR-T* CD-19 entre os anos de 2018 e 2020, sendo analisados os fatores de risco associados a síndromes neurotóxicas; a *CRS* foi observada em 75,1% dos pacientes, onde 9% apresentaram a forma grave (grau ≥ 3); 43% dos pacientes apresentaram *ICANS*, onde 20% tiveram a forma grave (grau ≥ 3); quase todos os pacientes que desenvolveram *ICANS*, apresentaram anteriormente a *CRS* (98%), demonstrando uma forte correlação; na análise conclusiva, os fatores de risco observados do estudo foram: o tipo de produto das células *CAR-T* (CD-19), início agudo da condição correlacionado à maior gravidade de ambas as toxicidades, alto *LDH* (Desidrogenase Láctica), indicando lesão em tecidos ou órgãos, idade avançada e graus mais elevados de desenvolvimento da neurotoxicidade *CRS/ICANS* ou *ICANS* (Shouval *et al.*, 2023).

5. Conclusão

Os resultados desta revisão integrativa indicam que a imunoterapia *CAR* em células T é uma tecnologia inovadora, eficaz na remissão parcial ou total de cânceres, mas com desafios relacionados aos efeitos adversos, como as síndromes neurotóxicas. Esses efeitos ainda necessitam de mais estudos para um melhor entendimento.

Face aos resultados, os fatores de risco para o desenvolvimento e gravidade dessas síndromes incluem o tipo de produtos das células *CAR-T*, presença de interleucinas pró-inflamatórias específicas e simultâneas, carga tumoral elevada, lesões renais, histórico de lesões neurológicas, sepse, início abrupto dos sintomas das neurotoxicidades e altas taxas de *LDH*. Embora promissora, a terapia ainda apresenta algumas limitações, requerendo mais pesquisas para melhorar o entendimento sobre esses efeitos adversos e aprimorar o manejo farmacológico, a capacidade terapêutica do tratamento e a qualidade de vida desses pacientes.

Referências

- BioRender Inc. (2025). BioRender.com (Versão de 10 de junho de 2025) [Software de criação de imagem]. <https://BioRender.com>. Link de acesso a imagem criada: <https://app.biorender.com/illustrations/6848abef7324c7f059bfed05?slideId=16e1df06-eac5-411d-b1f1-fdb12f26eeb3>.
- Boulch, M., et al. (2023). A major role for CD4+ T cells in driving cytokine release syndrome during CAR T cell therapy. *Cell Reports Medicine*, 4(9), 101161.
- Bui, T. A., et al. (2024). Advancements and challenges in developing in vivo CAR T cell therapies for cancer treatment. *EBioMedicine*, 106, 105266.
- Butt, O. H., et al. (2024). Neuroaxonal injury, but not astrocyte injury, is associated with CAR T cell related ICANS. *Transplantation and Cellular Therapy*, 30(2), S215.
- Chen, T., et al. (2024). Current challenges and therapeutic advances of CAR-T cell therapy for solid tumors. *Cancer Cell International*, 24(1), 133.
- Chishinga, N., Mapalo, M. T., & Bodine, C. D., Jr. (2024). Risk stratification for immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome in patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 42(16_suppl), e14534.
- Chohan, K. L., Siegler, E. L., & Kenderian, S. S. (2023). CAR-T cell therapy: The efficacy and toxicity balance. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 18(2), 9–18.
- Gatto, L., et al. (2023). CAR-T cells neurotoxicity from consolidated practice in hematological malignancies to fledgling experience in CNS tumors: Fill the gap. *Frontiers in Oncology*, 13, 1206983.
- Grant, S. J., et al. (2022). Clinical presentation, risk factors, and outcomes of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome following chimeric antigen receptor T cell therapy: A systematic review. *Transplantation and Cellular Therapy*, 28(6), 294–302.
- Hosseini, M.-S., et al. (2024). Formulating research questions for evidence-based studies. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*, 2, 100046.
- Kewan, T., et al. (2023). CAR T-related toxicities based on dynamic proteomic profiles identifies risk factors for cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). *Blood*, 142(Supplement 1), 2132.
- Kutcher, A. M., & LeBaron, V. T. (2022). A simple guide for completing an integrative review using an example article. *Journal of Professional Nursing*, 40, 13–19.
- Larue, M., et al. (2024). Neurofilament light chain levels as an early predictive biomarker of neurotoxicity after CAR T-cell therapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 12(9), e009139.

- Marofi, F., et al. (2021). Novel CAR T therapy is a ray of hope in the treatment of seriously ill AML patients. *Stem Cell Research & Therapy*, 12(1), 465.
- Moraes, R., & Galiazzi, M. C. (2016). *Análise textual discursiva* (3rd ed.). Editora Unijuí.
- Morris, E. C., et al. (2022). Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 22(2), 85–96.
- Page, M. J., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFMS.
- Rejeski, K., et al. (2024). Immune effector cell-associated haematotoxicity after CAR T-cell therapy: From mechanism to management. *The Lancet Haematology*, 11(6), e459–e470.
- Shouval, R., et al. (2023). Predictors of cytokine release syndrome and neurotoxicity in patients with large B-cell lymphoma and their impact on survival. *Blood*, 142(Supplement 1), 355.
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of business research*, 104, 333-339.
- Sterner, R. C., & Sterner, R. M. (2022). Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome in chimeric antigen receptor-T cell therapy. *Frontiers in Immunology*, 13, 879608.
- Velasco, R., et al. (2023). CAR-T cell-associated neurotoxicity in central nervous system hematologic disease: Is it still a concern? *Frontiers in Neurology*, 14, 1144414.
- Zhong, Y., & Liu, J. (2024). Emerging roles of CAR-NK cell therapies in tumor immunotherapy: Current status and future directions. *Cell Death Discovery*, 10(1), 318.