

## ENTRE A CURA E O DESAFIO: O PAPEL DA TERAPIA CAR-T NA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA INFANTIL

BETWEEN CURE AND CHALLENGE: THE ROLE OF CAR-T THERAPY IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

ENTRE LA CURA Y EL DESAFÍO: EL PAPEL DE LA TERAPIA CAR-T EN LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA INFANTIL

Laura Oppelt Costa<sup>1</sup>

Marcus Capobiango Vieira<sup>2</sup>

Isabela Morais Gomes<sup>3</sup>

Lucas Gomes Rodrigues<sup>4</sup>

Ana Isabella de Lima Martins<sup>5</sup>

Ramon Fraga de Souza Lima<sup>6</sup>

1983

**RESUMO:** A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a neoplasia hematológica mais comum na infância e, apesar dos avanços terapêuticos, a recidiva e a refratariedade ainda impõem elevada mortalidade. A terapia com células T modificadas com receptores de antígeno quimérico (CAR-T) desponta como uma das inovações mais transformadoras da medicina contemporânea, oferecendo respostas antes inalcançáveis em crianças sem alternativas eficazes. Ensaios clínicos como o ELIANA demonstraram taxas de remissão completa superiores a 80% e sobrevida global acima de 70% em um ano, resultados confirmados em análises de mundo real. No entanto, a durabilidade dessas respostas é variável, com recaídas em até 40% dos casos, frequentemente associadas ao escape antigênico e à baixa persistência celular. Além disso, toxicidades imunomedidas graves, como síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade, permanecem desafios clínicos e éticos, particularmente no contexto pediátrico. Avanços recentes, como CAR-T de duplo alvo, plataformas alogênicas e combinações com outras imunoterapias, buscam ampliar eficácia e reduzir riscos, mas ainda carecem de validação de longo prazo. Paralelamente, o alto custo e a infraestrutura necessária restringem seu acesso em países de média e baixa renda, evidenciando a tensão entre ciência de ponta e desigualdade em saúde. Assim, a CAR-T deve ser entendida não apenas como um avanço terapêutico, mas como um marco que expõe os limites entre inovação e equidade. Seu verdadeiro impacto será medido pela capacidade de evoluir para uma intervenção mais segura, duradoura e acessível, capaz de transformar de forma justa o tratamento da LLA pediátrica no mundo.

**Palavras-chave:** CAR-T. Leucemia linfoblástica aguda. Pediatria.

<sup>1</sup>Discente, Universidade de Vassouras.

<sup>2</sup>Discente, Universidade de Vassouras.

<sup>3</sup>Discente, Universidade de Vassouras.

<sup>4</sup>Discente, Universidade de Vassouras.

<sup>5</sup>Discente, Universidade de Vassouras.

<sup>6</sup>Professor da Universidade de Vassouras.

**ABSTRACT:** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common hematologic malignancy in childhood and, despite major therapeutic advances, relapse and refractoriness remain leading causes of mortality. Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy has emerged as one of the most transformative innovations in modern medicine, offering unprecedented responses in children lacking effective options. Pivotal trials such as ELIANA demonstrated complete remission rates above 80% and overall survival exceeding 70% at one year, findings confirmed in real-world settings. However, the durability of these responses is inconsistent, with relapse in up to 40% of cases, frequently associated with antigen escape and limited CAR-T persistence. Severe immune-mediated toxicities, notably cytokine release syndrome and neurotoxicity, pose additional clinical and ethical challenges in pediatrics. Recent advances, including dual-target CAR-T, allogeneic “off-the-shelf” platforms, and combinations with other immunotherapies aim to expand efficacy and reduce risks, though long-term validation is still lacking. Meanwhile, prohibitive costs and specialized infrastructure requirements restrict access in low- and middle-income countries, underscoring the tension between scientific innovation and global health inequities. CAR-T therapy should thus be regarded not only as a therapeutic breakthrough but as a landmark that reveals the limits of translating innovation into equity. Its true impact will be measured by its ability to evolve into a safer, more durable, and accessible intervention capable of transforming pediatric ALL care worldwide.

**Keywords:** CAR-T. Acute lymphoblastic leukemia. Pediatrics.

**RESUMEN:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia hematológica más frecuente en la infancia y, a pesar de los avances terapéuticos, la recaída y la refractariedad continúan siendo causas importantes de mortalidad. La terapia con linfocitos T modificados con receptores de antígeno químérico (CAR-T) ha emergido como una de las innovaciones más transformadoras de la medicina contemporánea, ofreciendo respuestas sin precedentes en niños sin alternativas eficaces. Ensayos clínicos como ELIANA demostraron tasas de remisión completa superiores al 80% y una supervivencia global mayor al 70% al año, resultados confirmados en la práctica clínica real. Sin embargo, la durabilidad de estas respuestas sigue siendo variable, con recaídas en hasta un 40% de los casos, frecuentemente relacionadas con el escape antigenético y la baja persistencia celular. Las toxicidades inmunomediadas graves, en particular el síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad, plantean desafíos clínicos y éticos significativos en pediatría. Avances recientes, como CAR-T de doble objetivo, plataformas alogénicas “off-the-shelf” y combinaciones con otras inmunoterapias, buscan mejorar la eficacia y reducir riesgos, aunque aún carecen de validación a largo plazo. Al mismo tiempo, los costos elevados y la necesidad de infraestructura especializada limitan su implementación en países de ingresos bajos y medios, resaltando la tensión entre innovación científica e inequidad en salud global. Así, la CAR-T debe entenderse no solo como un avance terapéutico, sino como un hito que expone los límites de la equidad en la medicina moderna. Su verdadero impacto se medirá por la capacidad de convertirse en una intervención más segura, duradera y accesible, capaz de transformar de manera equitativa la atención de la LLA pediátrica en el mundo.

1984

**Palabras clave:** CAR-T. Leucemia linfoblástica aguda. Pediatría.

## INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a malignidade hematológica mais prevalente da infância, responsável por cerca de 25% das neoplasias pediátricas e até 80% das leucemias diagnosticadas em crianças (Pui CH et al., 2019). Nas últimas cinco décadas, avanços no entendimento da biologia molecular, estratificação de risco e protocolos quimioterápicos multimodais permitiram que as taxas de sobrevida global em países de alta renda ultrapassassem 85% em pacientes de risco padrão (Hunger SP et al., 2021). Contudo, essa realidade contrasta com países de baixa e média renda, onde a sobrevida permanece inferior a 60%, revelando não apenas um desafio biomédico, mas também uma disparidade em saúde global (Howard SC et al., 2021).

Apesar dos ganhos obtidos com regimes convencionais e do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH), cerca de 15 a 20% das crianças apresentam recidiva ou refratariedade, condições associadas a prognóstico reservado e sobrevida inferior a 30% mesmo após terapias de resgate (Malard F et al., 2020). Nesse contexto, a busca por estratégias inovadoras tornou-se imperativa.

A introdução da terapia celular com linfócitos T geneticamente modificados para expressar receptores de antígeno quimérico (CAR-T cells) representa uma ruptura paradigmática no tratamento da LLA B recidivada/refratária. Direcionadas principalmente contra o antígeno CD19, essas células têm alcançado taxas de remissão completa entre 70 e 90%, como demonstrado no estudo pivotal ELIANA, que levou à aprovação do tisagenlecleucel pelo FDA e EMA para pacientes pediátricos e jovens adultos (Maude SL et al., 2018; Buechner J et al., 2021). Essa inovação repositionou a imunoterapia celular como pilar emergente da onco-hematologia pediátrica.

1985

Entretanto, o entusiasmo inicial é limitado por desafios críticos. Recidivas relacionadas ao escape antigênico, toxicidades imunomedidas graves como a síndrome de liberação de citocinas (SLC) e a neurotoxicidade associada a células imunes (ICANS), além de mielossupressão prolongada, permanecem como barreiras significativas (Lee DW et al., 2019; Myres RM et al., 2021). A esses aspectos somam-se limitações estruturais: a produção individualizada, o custo elevado e a necessidade de centros altamente especializados restringem a implementação em larga escala, ampliando a distância entre países com alta e baixa renda (Pulsipher et al., 2022).

Nesse cenário, novas gerações de CAR-T, incluindo aquelas de duplo alvo (CD19/CD22, CD19/CD20) e abordagens alogênicas “off-the-shelf”, estão em desenvolvimento para contornar mecanismos de resistência e reduzir custos (Locatelli F et al., 2021; Park JH et al., 2018). Essas estratégias refletem não apenas avanços na engenharia celular, mas também uma tentativa de reconciliar excelência biomédica com equidade em saúde.

Portanto, torna-se urgente revisar criticamente os avanços alcançados, as lacunas persistentes e as perspectivas futuras da terapia CAR-T na LLA pediátrica. Tal análise não apenas contextualiza o papel dessa imunoterapia frente ao tratamento convencional, mas também ilumina o debate sobre sua viabilidade, sustentabilidade e potencial para transformar o cuidado oncológico infantil em escala global.

## MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão narrativa de literatura, delineada para oferecer uma síntese crítica e atualizada das evidências disponíveis sobre a utilização da terapia com células CAR-T em crianças e jovens adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA). A opção por uma revisão narrativa, em detrimento de uma revisão sistemática, justifica-se pela necessidade de integrar não apenas os resultados clínicos mais recentes, mas também avanços conceituais, limitações metodológicas dos estudos disponíveis e perspectivas translacionais, aspectos que dificilmente seriam contemplados em abordagens estritamente quantitativas.

A busca bibliográfica foi realizada entre janeiro de 2018 e julho de 2025, período selecionado por abranger a fase de maior expansão das evidências clínicas e regulatórias sobre a terapia CAR-T. Foram consultadas as bases PubMed/MEDLINE, pela sua abrangência internacional; LILACS e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por sua relevância regional e capacidade de incorporar produção científica latino-americana; e Scopus, como base multidisciplinar complementar.

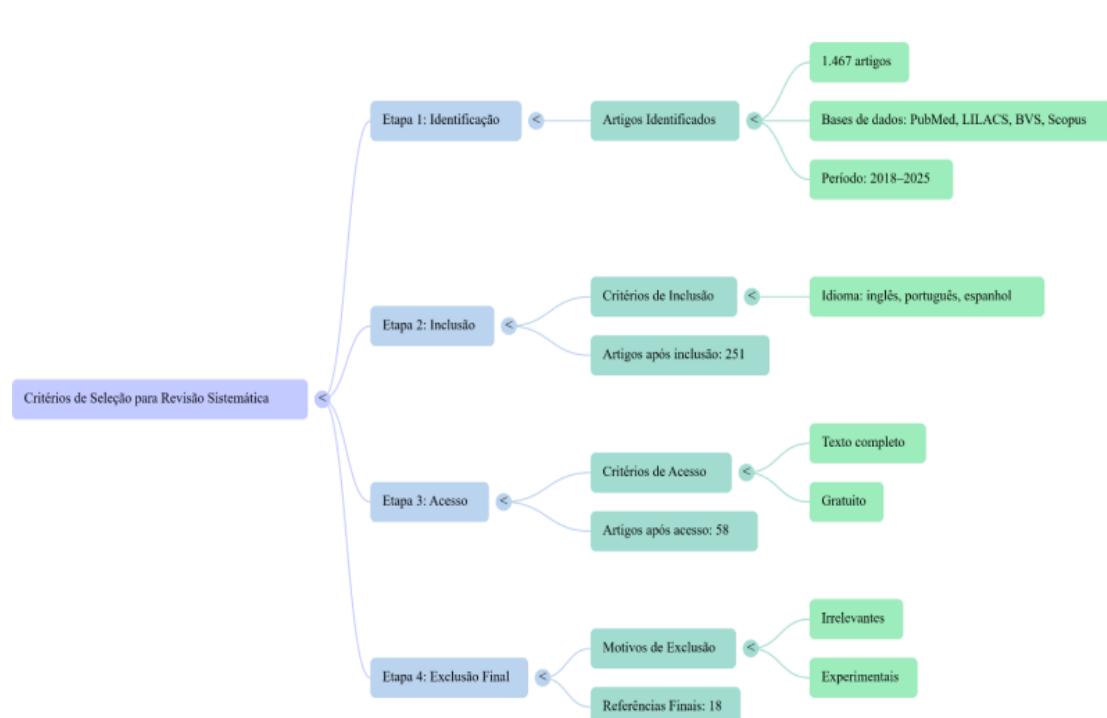
Para garantir sensibilidade e especificidade na recuperação dos artigos, empregaram-se descritores controlados MeSH e DeCS, combinados por operadores booleanos: “acute lymphoblastic leukemia” OR “ALL” AND “pediatric” AND “CAR-T cells” OR “chimeric antigen receptor T-cell” AND “immunotherapy”. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos, estudos originais, revisões sistemáticas e metanálises publicados no período e disponíveis em inglês, português ou espanhol, que incluíssem pacientes pediátricos ou jovens adultos ( $\leq 25$  anos) com LLA recidivada ou refratária submetidos à terapia com CAR-T. Foram

excluídos relatos de caso isolados, cartas, opiniões de especialistas sem base empírica, publicações sem acesso ao texto integral e estudos com foco exclusivo em leucemias não linfoides.

O processo de seleção ocorreu de forma sequencial em três etapas: (1) triagem inicial de títulos, (2) análise de resumos e (3) leitura integral dos textos potencialmente relevantes. Divergências entre revisores foram solucionadas por consenso. Inicialmente, foram identificados 1.467 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 58 publicações com texto completo, das quais, após análise crítica de relevância e qualidade metodológica, 18 artigos foram selecionados para compor esta revisão.

A síntese dos achados foi conduzida de forma crítica e integrativa, priorizando não apenas a descrição dos resultados de eficácia e segurança, mas também a identificação de lacunas de conhecimento, desafios translacionais e implicações para a prática clínica e políticas de saúde. Reconhece-se, ainda, a limitação inerente às revisões narrativas, especialmente quanto ao risco de viés de seleção; contudo, esse formato mostrou-se o mais adequado para discutir a evolução dinâmica e multifacetada da terapia CAR-T no contexto da LLA pediátrica.

**Imagen 1:** Fluxograma PRISMA (2020).



**Fonte:** Elaborado pelos próprios autores (2025).

## RESULTADOS

A consolidação da terapia CAR-T direcionada ao CD19 em LLA pediátrica recidivada/refratária representa, sem dúvida, um dos avanços mais disruptivos da onco-hematologia contemporânea. O ensaio pivotal ELIANA permanece como referência central, demonstrando taxas de remissão completa (RC) em 81% dos pacientes, em uma população com histórico de múltiplas linhas terapêuticas e prognóstico extremamente desfavorável (Maude SL et al., 2018; Buechner J et al., 2021; Park JH et al., 2018). Esses números são extraordinários quando comparados ao desempenho histórico da quimioterapia de resgate, cujas taxas de resposta raramente superavam 30%. Contudo, um olhar mais atento revela uma narrativa menos linear: embora o impacto inicial seja indiscutível, a sobrevida livre de eventos de apenas 45% em 18 meses indica que a durabilidade das respostas ainda não acompanha o entusiasmo gerado pelos resultados iniciais. Em outras palavras, a CAR-T rompe paradigmas, mas não encerra a discussão sobre cura definitiva.

Estudos multicêntricos subsequentes e análises de mundo real reforçam a consistência das taxas de RC, variando entre 70 e 90%, mas também expõem nuances críticas (Myers RM et al., 2021; Pulsipher MA et al., 2022). A heterogeneidade nos desfechos sugere que o benefício não é universal e depende de fatores como profundidade da resposta inicial (negatividade para doença residual mínima), perfil imunológico do paciente e persistência das células CAR-T. Na prática clínica, isso significa que a CAR-T não é uma “solução única”, mas sim um tratamento cuja eficácia é modulada por variáveis biológicas e contextuais ainda pouco compreendidas (Schultz LM et al., 2020).

1988

O perfil de toxicidade adiciona uma camada de complexidade à análise. A síndrome de liberação de citocinas (SLC), observada em até 77% dos pacientes, e a neurotoxicidade (ICANS), em cerca de 40%, não são meros “efeitos colaterais”, mas manifestações diretas do mecanismo de ação que confere eficácia à terapia (Lee DW et al., 2019; Neelapu SS et al., 2020). Em crianças, essa toxicidade assume um peso particular: salvar a vida às custas de sequelas neurológicas potencialmente permanentes levanta dilemas éticos que extrapolam a hematologia. O desenvolvimento de estratégias de manejo (tocilizumabe, corticoides) reduziu a mortalidade aguda, mas não eliminou o impacto funcional e a imprevisibilidade desses eventos. Assim, cada resposta clínica conquistada deve ser analisada à luz da qualidade de vida futura, e não apenas das curvas de sobrevida.

As recaídas pós-CAR-T, ocorrendo em 30–40% dos pacientes, representam talvez o maior paradoxo da terapia: a capacidade de induzir respostas profundas não se traduz, necessariamente, em benefício sustentado (Fry TJ et al., 2018). O escape antigênico, pela perda de expressão de CD19, simboliza tanto a plasticidade tumoral quanto os limites da abordagem monocêntrica. O desenvolvimento de CAR-T de duplo alvo (CD19/CD22, CD19/CD20) surge como resposta científica a essa limitação, alcançando taxas de RC superiores a 85% em estudos preliminares (Fergusson NJ et al., 2023). No entanto, ainda que a eficácia aumente, a toxicidade imunológica persiste, sugerindo que a inovação tecnológica, por si só, não resolve os dilemas centrais de segurança e tolerabilidade. Isso coloca em perspectiva uma questão crucial: a CAR-T não é apenas uma terapia em evolução, mas um campo em constante tensão entre avanço científico e fragilidade clínica.

No plano de saúde global, os resultados expõem um contraste gritante. Enquanto em países de alta renda a CAR-T já ocupa espaço consolidado em protocolos clínicos, nos contextos de média e baixa renda ela permanece inacessível, restrita a ensaios experimentais ou iniciativas pontuais. O custo médio por tratamento, acima de US\$ 400.000, ultrapassa o orçamento de sistemas públicos inteiros, configurando uma barreira quase intransponível (Jain T et al., 2020). Essa discrepância transforma a CAR-T em um exemplo paradigmático de inovação inequitativa: uma terapia capaz de redefinir o futuro da LLA, mas que, na prática, só alcança uma minoria privilegiada de pacientes. A reflexão inevitável é que a ciência avançou mais rápido que a capacidade de implementá-la de forma equitativa.

1989

Em síntese, os resultados disponíveis confirmam que a CAR-T promove respostas rápidas, profundas e sem precedentes em pacientes pediátricos com LLA refratária, mas também deixam claro que a terapia ainda não cumpre a promessa de ser uma solução definitiva. As evidências revelam uma narrativa marcada por contrastes: eficácia extraordinária versus recaídas precoces; inovação tecnológica versus toxicidade imunológica; transformação clínica versus inacessibilidade global. Essa ambiguidade não diminui a relevância da CAR-T, mas evidencia que seu real impacto não pode ser medido apenas em curvas de sobrevida, e sim em sua capacidade de se tornar uma intervenção segura, sustentável e equitativa no longo prazo.

## DISCUSSÃO

Os achados reunidos nesta revisão confirmam que a terapia CAR-T representa um dos avanços mais notáveis na história recente da onco-hematologia pediátrica, oferecendo taxas de

resposta antes inimagináveis para crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA) recidivada ou refratária. Entretanto, quando analisada de forma crítica, torna-se evidente que o verdadeiro significado dessa inovação vai além dos números de resposta inicial: trata-se de uma tecnologia que expõe, simultaneamente, o potencial revolucionário da imunoterapia celular e os limites ainda não superados da biomedicina contemporânea.

Do ponto de vista clínico, a CAR-T redesenha o mapa terapêutico da LLA pediátrica. A possibilidade de alcançar remissão em pacientes que esgotaram alternativas tradicionais desafia a visão histórica do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas como único recurso de resgate. Contudo, a adoção dessa tecnologia exige cautela: a ocorrência de toxicidades graves, como síndrome de liberação de citocinas (SLC) e neurotoxicidade (ICANS), levanta dilemas éticos particulares em pediatria, onde a preservação da qualidade de vida futura é tão relevante quanto a obtenção de sobrevida imediata. Além disso, a heterogeneidade de respostas em estudos multicêntricos sugere que a eficácia não é universal, sendo modulada por variáveis imunobiológicas ainda pouco compreendidas, o que evidencia a necessidade de biomarcadores robustos de seleção de pacientes (Schultz LM et al., 2020).

Sob a ótica científica, a CAR-T revela tanto conquistas quanto fragilidades. O fenômeno do escape antigênico ilustra a adaptabilidade tumoral e denuncia a insuficiência de estratégias de alvo único (Fry TJ et al., 2018; Fergusson NJ et al., 2023). Tentativas de superação, como os CAR-T de duplo alvo ou de terceira geração, embora promissoras, ainda carecem de evidências de longo prazo que confirmem superioridade clínica sustentada (Turtle CJ et al., 2020). Em paralelo, a insuficiente persistência das células CAR-T levanta questionamentos sobre a biologia da memória imunológica induzida, estimulando o desenvolvimento de plataformas celulares mais duráveis. Importante destacar que a CAR-T não existe isolada no campo da imunoterapia: anticorpos biespecíficos (como blinatumomab) e inibidores de checkpoint também vêm demonstrando eficácia em subgrupos de LLA, configurando um ambiente competitivo e complementar, no qual o desafio será integrar racionalmente essas abordagens.

Do ponto de vista translacional, a CAR-T demonstra como avanços da biologia molecular e da engenharia genética podem ser rapidamente incorporados à prática clínica. Entretanto, essa velocidade de translação expõe um paradoxo: a ciência é capaz de gerar soluções altamente eficazes, mas a logística de produção, os custos e as barreiras regulatórias limitam sua aplicabilidade real. O preço médio superior a US\$ 400.000 por paciente, aliado à

necessidade de centros de alta complexidade, torna a CAR-T inacessível para a maioria das crianças com LLA em países de baixa e média renda, que concentram a maior parte da carga global da doença (Perica K et al., 2021). Assim, a inovação, em vez de reduzir desigualdades, corre o risco de ampliá-las, transformando a CAR-T em um símbolo de medicina de elite.

Nesse contexto, as perspectivas futuras vão além da inovação biológica. Avanços tecnológicos, como CAR-T alogênicas “off-the-shelf”, produção descentralizada e automação dos processos de fabricação, têm o potencial de reduzir custos e ampliar o acesso. Paralelamente, modelos alternativos de financiamento, parcerias público-privadas e políticas de incorporação tecnológica serão determinantes para a democratização dessa terapia. A discussão sobre CAR-T, portanto, não é apenas científica, mas também política e social: o verdadeiro impacto da terapia será medido por sua capacidade de se tornar acessível e equitativa, e não apenas por sua eficácia em ensaios clínicos de centros de excelência.

Finalmente, esta revisão sugere que a CAR-T deve ser entendida não como antagonista, mas como complemento às terapias convencionais e emergentes. A combinação racional de CAR-T com regimes quimioterápicos de baixa intensidade, anticorpos biespecíficos e transplante hematopoético pode representar a estratégia mais promissora para alcançar cura sustentada com toxicidade aceitável. O horizonte aponta para uma integração cada vez maior entre terapia celular, imunoterapia e farmacogenômica, configurando um novo paradigma no tratamento da LLA pediátrica.

1991

Em suma, a terapia CAR-T inaugura um capítulo inédito na história da hematologia pediátrica, mas sua consolidação dependerá de avanços que transcendam a eficácia biológica. Será necessário torná-la mais segura, duradoura e equitativa, sob pena de permanecermos diante de uma inovação extraordinária, porém restrita. O verdadeiro desafio da próxima década não será apenas melhorar as curvas de sobrevida, mas garantir que cada criança, independentemente de onde nasça, possa ter acesso real ao futuro que a CAR-T promete.

## CONCLUSÃO

A terapia com células CAR-T inaugurou um novo paradigma na hematologia pediátrica, oferecendo a crianças com leucemia linfoblástica aguda recidivada ou refratária a chance de uma resposta antes inimaginável. Pela primeira vez, pacientes historicamente condenados a terapias paliativas ou a sobrevidas breves puderam vislumbrar remissão profunda e significativa. A ciência, aqui, mostrou sua face mais transformadora: a capacidade de

reprogramar o sistema imunológico humano para resgatar vidas que a medicina convencional já não conseguia alcançar.

Mas ao mesmo tempo em que a CAR-T simboliza o triunfo da biotecnologia, ela revela os dilemas mais profundos da medicina moderna. O entusiasmo legítimo diante das taxas de resposta iniciais convive com a dura realidade das recaídas, do escape antigênico e da toxicidade imunológica que ameaça a qualidade de vida futura. O preço elevado e a complexidade logística tornam-se barreiras quase intransponíveis, que restringem o acesso àqueles nascidos em países ricos ou tratados em centros altamente especializados. Assim, a terapia que representa a vitória da ciência corre o risco de se tornar também o retrato da desigualdade em saúde.

Nesse cenário, a verdadeira relevância da CAR-T não se limita às suas curvas de sobrevida, mas se expande para o campo das escolhas éticas e sociais. O impacto dessa tecnologia será medido não apenas pela capacidade de prolongar a vida, mas pela possibilidade de garantir que todas as crianças, independentemente do país em que nasceram ou da condição socioeconômica de suas famílias, possam acessar esse futuro promissor. É nesse ponto que ciência e humanidade se encontram: não basta desenvolver terapias revolucionárias, é necessário torná-las acessíveis, seguras e sustentáveis.

O caminho à frente exige avanços simultâneos em múltiplas frentes. No campo científico, novas gerações de CAR-T, estratégias multialvo, células alogênicas e combinações com outras modalidades imunoterápicas precisam ser validadas para aumentar eficácia e reduzir toxicidades (Fergusson NJ et al., 2023; Turtle CJ et al., 2020). No campo clínico, protocolos de manejo refinados e biomarcadores de seleção devem orientar um uso mais preciso, equilibrando risco e benefício. No campo social, será indispensável construir modelos de incorporação tecnológica e políticas públicas que transformem a CAR-T de terapia de elite em solução equitativa (Perica K et al., 2021).

Em última análise, a CAR-T é mais do que uma terapia: é um símbolo do que a medicina contemporânea pode alcançar e do que ainda precisa enfrentar. Se por um lado representa o ápice da inovação científica, por outro nos confronta com a responsabilidade de traduzir esse conhecimento em benefício coletivo. A história definitiva da CAR-T ainda está em escrita; cabe a nós, como comunidade científica e sociedade global, decidir se ela será lembrada como um tratamento revolucionário, mas restrito, ou como a terapia que, ao democratizar a imunoterapia celular, transformou de forma duradoura a luta contra o câncer infantil.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUECHNER, J.; GRUPP, S. A.; MAUDE, S. L.; et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with relapsed/refractory B-ALL: updated analysis of the ELIANA trial. *Blood Cancer Journal*, London, v. 11, p. 121, 2021.

FERGUSSON, N. J.; MORGAN, R. A.; HEMATTI, P. Dual-targeted CD19/CD22 CAR T-cell therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a new frontier. *Frontiers in Immunology*, Lausanne, v. 14, p. 1178403, 2023.

FRY, T. J.; SHAH, N. N.; ORENTAS, R. J.; et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in ALL after CD19-directed therapy. *Nature Medicine*, New York, v. 24, n. 1, p. 20-28, 2018.

HOWARD, S. C.; METZGER, M. L.; WILIMAS, J. A.; QUINTANA, Y.; PUI, C. H. Childhood acute lymphoblastic leukaemia: progress through collaboration. *The Lancet Haematology*, London, v. 8, n. 9, p. e684-e696, 2021. HUNGER, S. P.;

MULLIGHAN, C. G. Acute lymphoblastic leukemia in children. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 385, p. 1185-1196, 2021.

JAIN, T.; KNEZEVIC, A.; PENNISI, M.; et al. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after CAR T-cell therapy for hematologic malignancies. *Blood Advances*, Washington, v. 4, n. 15, p. 3776-3787, 2020.

1993

LEE, D. W.; SANTOMASSO, B. D.; LOCKE, F. L.; et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, New York, v. 25, n. 4, p. 625-638, 2019.

LOCATELLI, F.; SCHRAPPE, M.; BERNARDO, M. E.; RUTELLA, S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, Washington, v. 138, n. 12, p. 951-963, 2021.

MALARD, F.; MOHTY, M. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet Haematology*, London, v. 7, n. 9, p. e602-e614, 2020.

MAUDE, S. L.; LAETSCH, T. W.; BUECHNER, J.; et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 378, n. 5, p. 439-448, 2018.

MYERS, R. M.; LI, Y.; BARZ LEAHY, A.; et al. Real-world experience of CD19 CAR T-cell therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Frontiers in Immunology*, Lausanne, v. 12, p. 690134, 2021.

NEELAPU, S. S.; TUMMALA, S.; KEBRIAEI, P.; et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, London, v. 17, n. 4, p. 218-233, 2020.

PARK, J. H.; RIVIÈRE, I.; GONEN, M.; et al. Long-term follow-up of CD19 CAR-T therapy in acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 378, n. 5, p. 449-459, 2018.

PERICA, K.; CURRAN, K. J.; BRENTJENS, R. J.; GIRALT, S. A. Building a CAR-T cell therapy program: challenges and opportunities. *Clinical Cancer Research*, Philadelphia, v. 27, n. 21, p. 5572-5581, 2021.

PUI, C. H.; MULLIGHAN, C. G.; EVANS, W. E.; RELLING, M. V. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*, Washington, v. 133, n. 18, p. 1954-1964, 2019.

PULSIPHER, M. A.; HAN, X.; MAUDE, S. L.; et al. Next-generation CD19 CAR T-cells in pediatric relapsed/refractory ALL. *Blood Advances*, Washington, v. 6, n. 8, p. 2345-2355, 2022.

SCHULTZ, L. M.; et al. Disease-free survival after CD19 CAR-T therapy in pediatric ALL: a multicenter analysis. *Journal of Clinical Oncology*, Alexandria, v. 38, n. 15\_suppl, p. 7013, 2020.

TURTLE, C. J.; et al. Strategies to improve persistence and efficacy of CAR T-cells in ALL. *Clinical Cancer Research*, Philadelphia, v. 26, n. 15, p. 3839-3847, 2020.