

CONSENSO DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR SOBRE CÉLULAS GENETICAMENTE MODIFICADAS



Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre Células Geneticamente Modificadas.

I: Estruturação dos centros para aplicação clínica e manejo multiprofissional dos pacientes submetidos a terapia com células CAR-T

Diego V. Clé^a, Alexandre V. Hirayama^b, Alvaro J. Alencar^c, Luciano J. Costa^d, João V. P. Feliciano^e, Ederson R. Mattos^f, Ana C. Cordeiro^g, Marco A. Salvino^h, George M. Navarro Barrosⁱ, Marcos de Lima^j, Phillip Scheinberg^k e Renato L. Guerino-Cunha^a

^aDepartamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^bDivisão de Pesquisa Clínica e Centro de Pesquisa Integrada de Imunoterapia, Centro de Pesquisa do Câncer Fred Hutchinson, Seattle, WA, EUA

^cDepartamento de Medicina, Divisão de Hematologia, Sylvester Comprehensive Cancer Center, Universidade de Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, EUA

^dDivisão de Hematologia e Oncologia, Departamento de Medicina, O'Neal Comprehensive Cancer Center, Universidade do Alabama, Birmingham, AL, EUA

^eHospital de Base, Faculdade de Medicina de Rio Preto (HB FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^fHospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

^gA.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil

^hUnidade de Transplante de Medula Óssea da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

ⁱHospital do Câncer de Barretos, SP, Brasil

^jPrograma Transplante de Medula Óssea e Terapia Celular, Universidade Estadual de Ohio, Columbus, OH, EUA

^kDivisão de Hematologia, Hospital A Beneficência Portuguesa, São Paulo, SP, Brasil

PALAVRAS-CHAVES

Células CAR-T
Estruturação dos centros
Imunoterapia
Manejo das complicações
Neurotoxicidade
Síndrome de liberação de citocinas
Terapia celular
Terapia celular adotiva

RESUMO

As células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) são uma nova modalidade de tratamento oncológico que tem demonstrado taxas de resposta notáveis em doenças refratárias ou recidivadas, como leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfomas e mieloma; mas também está associada a toxicidades únicas e potencialmente fatais. Os eventos adversos (EAs) mais comuns, que incluem a síndrome de liberação de citocinas (CRS), toxicidades neurológicas (ICANS), citopenias, infecções e hipogamaglobulinemia, podem ser graves e exigir a admissão do paciente em uma unidade de terapia intensiva. Contudo, estes EAs são manejáveis quando reconhecidos precocemente e tratados por uma equipe devidamente treinada.

O objetivo deste artigo é fornecer um consenso de especialistas nas áreas de onco-hematologia, transplante de medula óssea e terapia celular em relação à preparação dos Centros e treinamento das equipes que irão utilizar as células CAR-T, às principais questões clínicas pertinentes ao seu uso e ao manejo de suas potenciais complicações.

INTRODUÇÃO

O advento da terapia com células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T cell, do inglês *chimeric antigen receptor T-cell*) tem revolucionado a forma como tratamos as neoplasias hematológicas. Pacientes com doenças recalcitrantes ou refratárias, anteriormente com opções terapêuticas limitadas e mau prognóstico, passaram a ter uma alternativa eficaz, com taxas de resposta impressionantes, duradouras e melhora de sobrevida global em alguns casos (1-3). Entretanto, essa nova modalidade terapêutica é associada com toxicidades únicas, muitas delas ainda desconhecidas aos médicos hematologistas, potencialmente graves e até mesmo fatais (4). O reconhecimento precoce e tratamento adequado das potenciais complicações advindas do uso de células CAR-T é imperativo para seu sucesso.

Desta maneira, e considerando a iminente aprovação de alguns produtos CAR-T comerciais pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) convidou um painel de especialistas em doenças onco-hematológicas, terapia celular e transplante de medula óssea para elaborar recomendações acerca desta inovadora modalidade terapêutica aos Centros que irão utilizá-la.

Neste artigo descrevemos recomendações práticas para o preparo dos Centros que desejam realizar o tratamento com células CAR-T; para os cuidados com o paciente antes, durante e após a aplicação do produto celular; e, principalmente, para o reconhecimento e manejo das principais toxicidades relacionadas. As questões relacionadas ao processamento celular, regulatórias e indicações do tratamento são abordadas em capítulos específicos deste Consenso.

Preparo do Centro para realizar o uso clínico das células CAR-T

A administração de células CAR-T deve ser realizada em unidade de cuidado clínico com estrutura para, e expertise com, o uso de drogas citotóxicas e imunossupressoras, e com a infusão de produtos celulares criopreservados ou a fresco (5). Equipe treinada para reconhecer e tratar prontamente qualquer complicação aguda ou tardia do uso das células CAR-T deve estar disponível durante todo o período de internação do paciente, bem como nas avaliações ambulatoriais após a alta hospitalar. O Centro que deseja realizar o tratamento com células CAR-T deve, inicialmente, estar preparado para uma alta procura pelo serviço, e ter de responder com urgência, visto a gravidade dos pacientes e ausência de outras terapias alternativas, muitas vezes (7). Desenvolver uma estrutura que facilite e organize o encaminhamento de pacientes externos, com rápida resposta, e estabelecer critérios de elegibilidade bem definidos é o primeiro passo antes de iniciar e divulgar o tratamento. Recomenda-se reuniões periódicas entre a equipe composta por onco-hematologistas, especialistas em transplante de medula óssea e terapia celular para avaliar e discutir a indicação dos pacientes candidatos ao tratamento (6,7). Os capítulos subsequentes deste Consenso podem auxiliar nestas definições, que serão fundamentais para que essa modalidade de tratamento seja ofertada àqueles com indicação.

No Brasil ainda não há uma regulamentação específica para os Centros que irão utilizar as células CAR-T clinicamente. Contu-

do, as entidades regulatórias podem exigir que os Centros participantes sejam incluídos e treinados em programas de estratégias de avaliação e mitigação de riscos (REMS, do inglês *risk evaluation and mitigation strategies*), similares aos exigidos pelo FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) (8,9).

Recomendações:

Recomenda-se, assim, os seguintes requisitos mínimos para que um Centro possa realizar o uso clínico das células CAR-T:

- Equipe de médicos hematologistas disponível e alcançável 24 horas / 7 dias;
- Proporção adequada de ao menos 01 enfermeiro para 04 pacientes na unidade onde o tratamento será realizado, garantindo monitoramento contínuo do paciente;
- Unidade de Terapia Intensiva (UTI) disponível e próxima, com colaboração bem estabelecida entre os setores e profissionais intensivistas familiarizados com essa modalidade de tratamento e suas toxicidades;
- Equipe de médicos neurologistas treinada para reconhecer e tratar as complicações neurológicas (ICANS, do Inglês *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*);
- Unidade de pronto-atendimento com equipe de urgências/emergências disponível para suporte após a alta hospitalar;
- Serviço de hemoterapia;
- Disponibilidade imediata de tocilizumabe (ao menos 2 doses antes de cada tratamento) na unidade onde o tratamento será realizado;
- Todos os membros das equipes descritas acima devem ser treinados para reconhecer e tratar todas as potenciais complicações da terapia com células CAR-T. Recomenda-se, ainda, reuniões periódicas entre as equipes e elaboração de manual de procedimentos operacionais padrão (MPOP).

Estes pré-requisitos são todos (exceto o último) exigências para o credenciamento e habilitação de um serviço de transplante de medula óssea (TMO) autólogo ou alogênico no Brasil (10). Desta maneira, este Consenso recomenda que o tratamento com células CAR-T seja realizado em Centros com serviço de TMO alogênico ou autólogo já estabelecido, como ocorre na maioria dos centros da Europa e EUA (11). Acreditação em TMO e/ou terapia celular também é estimulada.

Seleção do paciente e avaliação pré-tratamento

A seleção do paciente elegível é primordial para o sucesso e segurança do tratamento com células CAR-T (12-14). É imperativo garantir que o paciente poderá se beneficiar do tratamento, selecionando-se apenas portadores de patologias para as quais o tipo específico de células CAR-T disponíveis já tenha eficácia comprovada em estudos clínicos prévios. Além de mitigar os potenciais riscos associados à terapia, selecionando-se apenas pacientes com bom *performance status*, sem disfunções orgânicas ou comorbidades que, potencialmente, comprometam a capacidade de tolerar as toxicidades relacionadas ao tratamento (13). A maioria dos estudos clínicos com células CAR-T excluiu pacientes com disfunção orgânica ou *performance status* ruim (12). Apesar de estudos de vida real terem recentemente demonstrado segurança no uso das células CAR-T em populações de maior idade, com certas comorbidades e com *performance status* pior

15, não se recomenda esta conduta inicialmente até que os Centros Brasileiros tenham mais experiência e haja maior tempo de seguimento destes estudos que incluíram pacientes de mais baixa performance com mais comorbidades, a fim de se avaliar a razão risco: benefício (12,13).

A avaliação inicial deve incluir exames de função cardíaca, renal, hepática, pulmonar e exame neurológico basal, similar a um TMO autólogo ou alogênico. Além disso, infecção ativa e não-controlada pode ser agravada pela linfodepleção e a síndrome de liberação de citocinas, causada pela quimioterapia, pela aplasia de células B induzida por CAR-T (em produtos anti-CD19), ou mesmo aumentar as toxicidades agudas, pelo níveis basais elevados de interleucinas. Avaliação sorológica basal também é recomendada, nos mesmos moldes do TMO autólogo ou alogênico (12).

Doenças autoimunes em atividade podem aumentar a toxicidade do tratamento com células CAR-T. Além disso, o uso de tratamento imunossupressor pode interferir na coleta de células T, na função das células CAR-T e, até mesmo, no processo de manufatura celular (13).

Como há um intervalo de tempo variável e considerável entre a inclusão do paciente e a internação para receber o tratamento (tempo necessário para a manufatura do produto celular), recomenda-se repetir esta mesma avaliação antes de iniciar o esquema de linfodepleção.

Recomendações:

- As indicações para o uso de células CAR-T devem ser as aprovadas na bula dos produtos comerciais (tipo de doença, idade do paciente, linha de tratamento). Em caso de estudos clínicos, os critérios de inclusão e exclusão do estudo devem ser respeitados;
- Pacientes com bom performance status (ECOG 0-2) e sem disfunções orgânicas graves devem ser elegíveis para o tratamento com células CAR-T;
- O tratamento com células CAR-T não é recomendado em pacientes com doença autoimune ativa levando a lesão de órgão-alvo ou necessidade de imunossupressão;
- Pacientes com infecção ativa não-controlada devem ser adequadamente tratados e a terapia com células CAR-T adiada até sua resolução ou controle.
- Os exames recomendados para avaliação inicial do paciente (elegibilidade) e para antes do início da linfodepleção estão descritos na tabela 1;
- Recomenda-se a obtenção de termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) do paciente e/ou guardião antes de qualquer procedimento relacionado ao tratamento com células CAR-T, similar ao que já ocorre nos transplantes de medula óssea.

Tabela 1: Avaliação mínima recomendada para determinação de elegibilidade e para o uso clínico de células CAR-T.

Avaliação	Comentário
Exame físico geral	Basal.
Exame neurológico	Basal.
Exames de confirmação da doença (refratariedade/recaída)	Histológico para Linfoma/Mieloma Múltiplo. Imunofenotipagem para Leucemia Linfóide Aguda.
Ecocardiograma	Requer FEVE >40%.
ECG	Basal.
Clearance de creatinina	Requer >30mL/min. Cuidado para paciente com Clearance <60mL/min.
Eletrólitos (Sódio, Potássio, Cálcio, Fósforo)	A aférese para coleta linfocitária pode precipitar distúrbios hidroeletrólíticos. Para avaliação de risco de Síndrome de Lise Tumoral.
Ácido úrico	Para avaliação de risco de Síndrome de Lise Tumoral.
LDH	Para avaliação de risco de Síndrome de Lise Tumoral e carga tumoral.
ALT/AST	Recomenda-se <5 x LSN (exceto se atribuída a infiltração hepática pela doença de base).
Bilirrubina	Recomenda-se BT <2 mg/dL.
Hemograma	Recomenda-se Neutrófilos > 1.000/ mm ³ .
Proteína C reativa	Recomendada para avaliar infecção em atividade.
HIV	A positividade contraindica a coleta e processamento celular por alguns fornecedores de produtos CAR-T comerciais.
Hepatite B	A positividade contraindica a coleta e processamento celular por alguns fornecedores de produtos CAR-T comerciais. É recomendado profilaxia contra o vírus da hepatite B para pacientes com sorologia positiva indicando infecção, com ou sem replicação viral, pelo período mínimo de 6 meses. Iniciar antes do condicionamento.
Hepatite C	A positividade contraindica a coleta e processamento celular por alguns fornecedores de produtos CAR-T comerciais.
Sorologia para Chagas	Não contraindica o procedimento. Monitorar.
Sorologia para Citomegalovírus	Não contraindica o procedimento. Monitorar.
HTLV-1	Não contraindica o procedimento. Monitorar.
Teste sorológico para Sífilis	Não contraindica o procedimento. Realizar tratamento previamente ao uso de CAR-T.
Dosagem de imunoglobulinas	Basal

Quantificação de CD4	Basal
Imagem de SNC (RNM)	Obrigatório se história prévia de infiltração de SNC ou sintomas neurológicos. Porém, recomenda-se RNM basal em todo paciente antes do uso de CAR-T.
Punção líquórica	Apenas se história prévia de infiltração de SNC ou sintomas neurológicos.
Teste de gravidez	Sérico ou urinário. Deve estar negativo antes da leucoferese e antes do início da linfodepleção.

FEVE: Fração de ejeção ventricular esquerda; ECG: Eletrocardiograma; LDH: Lactato desidrogenase; ALT: Alanino aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; HTLV-1: Vírus linfotrófico de célula T humano tipo 1; SNC: Sistema nervoso central; RNM: Ressonância nuclear magnética.

Adaptado de: Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica*, 2020(12).

Condicionamento ou linfodepleção

O uso do condicionamento com esquemas quimioterápicos linfodepletórios antes da infusão de células CAR-T aumenta a eficácia do tratamento (16). Múltiplos mecanismos, como a eliminação de células imunossupressoras (células T regulatórias, por exemplo), redução de células T, B e NK, bem como o aumento de citocinas homeostáticas (IL-7 e IL-15) e aumento de moléculas co-estimulatórias nas células tumorais promovem um ambiente propício para a expansão e sobrevivência das células CAR-T *in vivo* (17).

A combinação de fludarabina com ciclofosfamida foi superior à ciclofosfamida isoladamente, ou ciclofosfamida associada a etoposídeo (18) e é a mais usada e recomendada atualmente. Contudo, diversos outros esquemas contendo bendamustina, pentostatina, irradiação corporal total (TBI) e mesmo combinações de quimioterápicos podem ser utilizados alternativamente (12-14).

Recomendações:

- Iniciar o condicionamento somente após a confirmação da disponibilidade do produto celular (células CAR-T) para o paciente, considerando-se a data estimada de chegada das células no Centro;
- O condicionamento deve ser utilizado em todos os pacientes, independentemente da contagem prévia de leucócitos ou linfócitos;
- Recomenda-se esquema com fludarabina e ciclofosfamida para o condicionamento;
- O tratamento com células CAR-T pode ocasionar rápida destruição das células tumorais. Recomenda-se profilaxia de síndrome de lise tumoral, conforme risco e protocolo institucional, levando-se em consideração o tipo de doença, carga tumoral e comorbidades.

Infusão das células CAR-T

A infusão de produtos celulares é geralmente segura e bem tolerada, embora reações adversas graves possam ocorrer e devam ser monitorizadas. Para isso, o paciente deve estar internado e monitorado quanto aos sinais vitais, saturação de oxigênio, e débito urinário (12,14). Material de emergência, aspiração e oxigênio devem estar disponíveis na beira do leito do paciente.

Reações características como náuseas, vômitos, dor abdominal, febre e tremores são as mais frequentes. Raramente, depressão respiratória, arritmias cardíacas e sintomas neurológicos podem

ser observados (19). Os princípios gerais para manejo destas reações incluem a redução da velocidade ou parada da infusão, condutas emergenciais padrões, e confirmação do receptor/produto.

As principais complicações agudas ocorrem em até 28 dias após a infusão das células CAR-T, e, muitas vezes, após a alta hospitalar (12). Assim, o paciente deve permanecer próximo ao Centro responsável pelo uso clínico das células CAR-T e com respaldo de serviço de emergência neste período.

Recomendações:

- A infusão das células CAR-T deve ser realizada com o paciente internado, Recomenda-se observação intra-hospitalar por ao menos 14 dias.
- Checar os dados do produto e confirmar a identificação do receptor por duas pessoas distintas (dupla-checkagem) antes da instalação das células;
- Utilizar conexões ou equipo de transfusão, sem filtro leucocitário.
- Paracetamol e antihistamínico (difenidramina) devem ser utilizados como pré-medicação, 30-60 minutos antes da infusão das células;
- Corticosteróides não devem ser utilizados previamente ou imediatamente após a infusão de células CAR-T (exceto em casos de reação anafilática);
- Nenhuma medicação deve ser infundida na mesma linha venosa concomitante às células CAR-T;
- Recomenda-se infusão rápida, em cerca de 30 minutos;
- Monitorar o paciente durante todo o procedimento e nas horas subsequentes;
- Recomenda-se a preparação, e fornecimento aos pacientes, de materiais de esclarecimento sobre o tratamento e possíveis complicações. Cartão de bolso com orientações dos sinais/sintomas de alerta e contato do Centro responsável pelo uso clínico das células CAR-T deve ficar em posse do paciente após a alta hospitalar (8,9);
- O paciente deve permanecer próximo ao Centro responsável pelo uso clínico das células CAR-T (recomenda-se a 2 horas de distância) ao menos 4 semanas após a infusão.

Manejo das complicações do uso de células CAR-T

As duas principais complicações relacionadas à terapia com células CAR-T são a síndrome de liberação de citocinas (CRS, do inglês *Cytokine Release Syndrome*) e as toxicidades neurológicas ou síndrome neurotóxica associada a células imunofetoras

(ICANS, do inglês *Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*). Essas toxicidades podem ser graves ou até mesmo fatais e o reconhecimento precoce é crítico para o manejo. A CRS e ICANS ocorrem dias a semanas após a infusão das células CAR-T (a depender do produto a ser infundido), período no qual a maioria dos pacientes apresenta pancitopenia pós-quimioterapia, o que requer o reconhecimento de potenciais infecções que podem complicar o diagnóstico e tratamento dessas síndromes. Projetos com células CAR-T estão em desenvolvimento em centros de pesquisa brasileiros e diferentes produtos estão em vias de aprovação para uso comercial no Brasil. A apresentação clínica da CRS e ICANS é similar para os diferentes produtos, porém o tempo de início, incidência e gravidade destas toxicidades podem variar grandemente. Isso se deve a fatores específicos de cada produto, como células usadas para produção (células mononucleares vs. células T) e outras diferenças na fabricação, molécula coestimulatória (CD28 vs. 4-1BB), dose final de células CAR-T, e tipo e intensidade da quimioterapia de linfodepleção, assim como a fatores específicos do paciente, como idade, diagnóstico e carga tumoral. Estudos clínicos com células CAR-T anti-CD19 contendo CD28 como molécula coestimulatória (por exemplo, axicabtagene ciloleucel) sugerem maior risco e gravidade da CRS e ICANS quando comparados com produtos contendo 4-1BB.

Considerando essas particularidades, este consenso apresenta recomendações para o manejo de CRS e ICANS primariamente na população adulta. O manejo da CRS e ICANS é baseado no sistema de classificação da Sociedade Americana de Transplante e Terapia Celular (ASTCT, do inglês *The American Society for Transplantation and Cellular Therapy*) (20). Para os produtos comerciais, deve-se levar em consideração as recomendações de tratamento presentes na bula e na Estratégia de Avaliação de Redução de Risco (REMS) (8,9).

Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS)

A CRS se apresenta como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica com febre (não atribuída à outra causa). É fundamental avaliar, tratar e prevenir infecção sistêmica, já que a maioria dos pacientes se apresentam com neutropenia febril e várias manifestações da CRS mimetizam sepse. Além disso, quadros infecciosos e inflamação sistêmica podem exacerbar a CRS. Desta forma, ambas as possibilidades devem ser consideradas e tratadas em um paciente com febre nas primeiras sema-

nas após terapia com células CAR-T.

A Tabela 2 apresenta os principais sintomas e achados laboratoriais de pacientes com CRS. Após o diagnóstico de CRS, febre persistente não é necessária para a classificação da CRS.

Recomenda-se avaliação dos sinais vitais a cada 4 horas após a infusão das células CAR-T e avaliação laboratorial diária com hemograma, função renal, eletrólitos, função hepática, desidrogenase láctica, coagulograma incluindo fibrinogênio e dímero-D, ácido úrico, proteína C reativa (PCR) e ferritina.

A Tabela 3 apresenta as recomendações de manejo baseado no sistema de classificação da ASTCT. O tratamento da CRS é baseado no uso de tocilizumabe (anticorpo anti-receptor de interleucina-6 [IL-6]) ou outra terapia anti-IL-6 disponível/ aprovada para uso no país. Os hospitais/ centros devem manter pelo menos duas doses de agente anti-IL-6 disponíveis para administração em até duas horas.

No início da experiência dos Centros Brasileiros com células CAR-T, será importante que médicos intensivistas tenham ciência das infusões de células CAR-T e acompanhem o manejo da CRS, mesmo de graus mais leves, para que haja maior continuidade no tratamento destes pacientes. O mesmo deve acontecer com as especialidades da neurologia e infectologia.

Síndrome Neurotóxica Associada a Células Imunofetoras (ICANS)

Toxicidades neurológicas ocorrem nas primeiras 1-2 semanas após a infusão das células CAR-T e raramente mais tardiamente. A avaliação da ICANS envolve o emprego da escala de Encefalopatia Associada a Células Imunofetoras (ICE, do inglês *Immune effector Cell Encephalopathy*) com pontuação de 0 a 10 (Tabela 4). Os pacientes devem ser submetidos à avaliação neurológica basal, incluindo escala ICE, com pontuação diária da infusão até 21 dias após a administração das células CAR-T. A profilaxia antiepiléptica com agentes como levetiracetam não é rotineiramente recomendada, exceto em pacientes com histórico de convulsões ou doença do sistema nervoso central (12).

A Tabela 5 apresenta as recomendações de manejo baseado no sistema de classificação da ASTCT. Tocilizumabe não atravessa a barreira hemato-encefálica e está associado ao aumento dos níveis séricos de IL-6 e potencialmente maior risco e gravidade da ICANS devido ao aumento dos níveis de IL-6 no sistema nervoso central. Por esse motivo, o tocilizumabe não deve ser utilizado para tratamento de ICANS na ausência de CRS.

Tabela 2: Sintomas e achados laboratoriais em pacientes com CRS

Sintomas	
Constitucional	Febre, tremores, fadiga, anorexia, mialgia, artralgia, cefaleia
Dermatológico	Rash
Gastrointestinal	Náusea, vômitos, diarreia
Respiratório	Taquipnéia, hipoxemia
Cardiovascular	Taquicardia, hipotensão, dor torácica, arritmias
Hematológico	Hemorragia, coagulação intravascular disseminada
Renal	Insuficiência renal aguda
Achados Laboratoriais	
Hematológico	Elevação de dímero-D, hipofibrinogenemia, alargamento de TP e TTPa
Renal	Hiponatremia, hipocalemia, hipofosfatemia
Hepático	Elevação de transaminases, hiperbilirrubinemia
Outros	Elevação de proteína C reativa, ferritina e interleucina-6

Tabela 3: Classificação e manejo da CRS

Grau	Definição	Manejo
1	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^*$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomáticos. • Avaliação e tratamento profilático e empírico de infecção em pacientes neutropênicos. • Considerar tocilizumabe 8 mg/kg IV (máximo 800 mg) dose única em pacientes com febre nas primeiras 24 horas após infusão das células CAR-T e/ou com alta carga tumoral. • Considerar início de levetiracetam profilático (500 mg VO 12/12h).
2	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^*$ • Hipotensão sem droga vasoativa e/ou[†] • Hipóxia que requer $\text{O}_2 \leq 6$ L/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Bolus de solução cristalóide e oxigênio suplementar. • Avaliação e tratamento profilático e empírico de infecção em pacientes neutropênicos. • Tocilizumabe 8 mg/kg IV (máximo 800 mg) dose única. Repetir em 8 a 12 horas na ausência de resposta. Dexametasona 10 mg IV 12/12h pode ser considerado com a primeira dose e está indicado com a segunda dose de tocilizumabe. • Na ausência de resposta após duas doses de tocilizumabe e dexametasona, agentes de terceira linha (anakinra, siltuximabe e pulso de metilprednisolona) devem ser considerados. • Iniciar levetiracetam profilático (500 mg VO 12/12h). • Monitoramento com telemetria.
3	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^*$ • Hipotensão que requer droga vasoativa com ou sem vasopressina e/ou[†] • Hipóxia que requer $\text{O}_2 > 6$ L/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Transferir para Unidade de Terapia Intensiva (UTI). • Avaliação e tratamento profilático e empírico de infecção em pacientes neutropênicos. • Tocilizumabe 8 mg/kg IV (máximo 800 mg) dose única. Repetir em 8 a 12 horas na ausência de resposta (máximo de 3 doses em 24 horas). • Dexametasona 10 mg IV 6/6h. • Na ausência de resposta após duas doses de tocilizumabe e dexametasona, agentes de terceira linha (anakinra, siltuximabe e pulso com metilprednisolona) devem ser considerados. • Iniciar levetiracetam profilático (500 mg VO 12/12h). • Monitoramento com telemetria.
4	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^*$ • Hipotensão que requer múltiplas drogas vasoativas (excluindo vasopressina) e/ou[†] • Hipóxia que requer pressão positiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Transferir para UTI/ continuar na UTI. • Avaliação e tratamento profilático e empírico de infecção em pacientes neutropênicos. • Tocilizumabe 8 mg/kg IV (máximo 800 mg) dose única. Repetir em 8 a 12 horas na ausência de resposta (máximo de 3 doses em 24 horas). • Dexametasona 10 mg IV 6/6h. Considerar pulso com metilprednisolona 1 g IV 1x/dia por 3 dias se instabilidade, ausência de melhora ou piora. • Na ausência de resposta após duas doses de tocilizumabe e corticosteroide, agentes de terceira linha (anakinra, siltuximabe e pulso de metilprednisolona) devem ser considerados. • Em pacientes sem melhora ou com rápida piora após introdução de agentes de terceira linha e/ou achados sugestivos de síndrome de ativação macrófagica/ síndrome hemofagocítica, considerar agentes citotóxicos (por exemplo, etoposídeo). • Iniciar levetiracetam profilático (500 mg VO 12/12h). • Monitoramento com telemetria.

Modificado de Lee DW, *et al.* Biol Blood Marrow Transplant. 2019⁽²⁰⁾.

* Febre sem outra causa. Em pacientes com CRS que recebem antipiréticos ou terapia anti-citocina como tocilizumabe e corticosteróides, febre persistente não é necessária para classificação da CRS. Nesse caso, a classificação é baseada na hipotensão e/ou hipóxia.

[†] O grau da CRS é determinado pelo evento mais grave: hipotensão ou hipóxia sem outra causa.

Tabela 4: Escala ICE

Domínio	Pontos
Orientação: ano, mês, cidade, hospital	4
Nomeação: 3 objetos	3
Seguimento: comandos simples	1
Escrita: sentença padrão	1
Atenção: contagem regressiva de 100 subtraindo 10	1

Modificado de Lee DW, *et al.* Biol Blood Marrow Transplant. 2019⁽²⁰⁾.

Tabela 5: Classificação e manejo das ICANS

Grau	Escala ICE	Nível de consciência [†]	Crises epilépticas	Achados motores [‡]	Hipertensão intracraniana/ Edema cerebral [§]	Manejo
1	7-9	Acorda espontaneamente	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar levetiracetam profilático (500 mg VO 12/12h). • Eletroencefalograma (EEG) e neuroimagem. • Considerar tocilizumabe se houver CRS concomitante.
2	3-6	Acorda com estímulo auditivo	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar levetiracetam profilático (500 mg VO 12/12h). • Dexametasona 10 mg IV 12/12h. • Considerar tocilizumabe se concomitante CRS.

3	0-2*	Acorda apenas com estímulo tátil	Qualquer crise epiléptica focal ou generalizada com resolução rápida ou crises não-convulsivas no EEG que respondem à intervenção	N/A	Edema focal/ local em neuroimagem	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar transferência para Unidade de Terapia Intensiva (UTI). • Iniciar levetiracetam profilático (500 mg VO 12/12h). Se crises epiléticas, considerar associação com outros anticonvulsivantes. • Dexametasona 10 mg IV a cada 6-12h. Considerar pulso com metilprednisolona 1 g IV 1x/dia por 3 dias edema focal/ local. • Considerar tocilizumabe se concomitante CRS. • Se instabilidade, ausência de melhora ou piora na ausência de CRS, considerar outros antagonistas de citocinas (por exemplo, anakinra[¶]).
4	0*	Inconsciente ou requer estímulo tátil vigoroso e repetitivo para acordar. Estupor ou coma.	Crise epiléptica prolongada (> 5 min) ou estado de mal epiléptico	Fraqueza muscular profunda focal	Edema cerebral difuso em neuroimagem; descerebração ou decorticação; paralisia do VI par craniano; papiledema; tríade de Cushing	<ul style="list-style-type: none"> • Transferir para UTI. • Iniciar levetiracetam profilático (500 mg VO 12/12h). Se já em uso, considerar associação com outros anticonvulsivantes. • Dexametasona 10 mg IV 6/6h. Considerar pulso com metilprednisolona 1 g IV 1x/dia por 3 dias. • Monitoramento com telemetria. • Considerar tocilizumabe se concomitante CRS. • Se instabilidade, ausência de melhora ou piora na ausência de CRS, considerar outros antagonistas de citocinas (por exemplo, anakinra[¶]).

Modificado de Lee DW, *et al.* Biol Blood Marrow Transplant. 2019⁽²⁰⁾.

* Paciente com escala ICE 0 pode ser classificado como ICANS grau 3 se consciente e com afasia global e ICANS grau 4 se inconsciente e incapaz de realizar a escala ICE.

† Rebaixamento do nível de consciência não atribuído para outra causa (por exemplo, sedativos).

‡ Tremores e mioclonia não influenciam a classificação da ICANS.

§ Hemorragia intracraniana com ou sem edema associado não é considerada manifestação de neurotoxicidade e está excluída da classificação de ICANS.

¶ Anakinra (antagonista do receptor de interleucina-1) é utilizado por via subcutânea 1-8 mg/kg de peso atual dividido em 2-3 doses em 24 horas. Dose máxima de 8 mg/kg em 24h

Infecções

Infecções relacionadas à terapia com células CAR-T são eventos muito comuns ocorrendo neutropenia febril grau ≥ 3 em aproximadamente 15% a 35% dos casos nas primeiras quatro a oito semanas após a infusão (12,21-24). Várias infecções podem ocorrer durante as primeiras semanas após o procedimento, como bacteremia, infecção fúngica, infecções virais do trato respiratório superior, herpes zoster e reativações virais como citomegalovírus, EBV e HHV-6 (25). Após 30 dias predominam infecções virais respiratórias, citomegalovírus e pneumonia (12,22,23,26). A infecção fúngica invasiva é rara e observada principalmente em pacientes com LLA que realizaram TMO alogênico previamente (12).

São descritos fatores de risco para infecção: número de regimes quimioterápicos prévios >4 , infusão de dose celular elevada, CRS grau ≥ 3 , uso de corticoide sistêmico, IgG < 400 (23,26-29).

Recomendações:

- Profilaxia antibacteriana de rotina não é recomendada;
- Usar profilaxia viral com aciclovir 400 mg 12/12h (Dose pediátrica: 60-90 mg/Kg/dia - máxima de 800 mg, dividida em 2 ou 3 doses. Acima de 40 Kg: mesma dose de adultos) ou valaciclovir 500 mg 12/12h (Dose pediátrica para pacientes < 40 Kg: 250 mg. Acima de 40 Kg: mesma dose de adultos) (12,25); por 6-12 meses após a infusão. referencialmente suspender apenas após CD4 $> 200/mm^3$;
- Usar profilaxia para pneumocistose com sulfametoxazol/trimetoprima 800/160 mg/dia (Dose pediátrica: 5-10 mg/Kg/dia de trimetoprima), 3 vezes por semana (12,25); por 6-12 meses após a infusão. Preferencialmente suspender apenas

após CD4 $> 200/mm^3$;

- Profilaxia antifúngica com fluconazol é indicada para pacientes com uso de corticoide $\geq 0,5$ mg/kg/d e durante o período de neutropenia. Realizar profilaxia para fungos filamentosos se presença de dois ou mais fatores de risco: ≥ 4 tratamentos quimioterápicos prévios, neutropenia ($< 500/mm^3$) antes da infusão, dose de CAR-T acima de $2 \times 10^7/kg$, infecção fúngica invasiva prévia e uso de tocilizumabe e/ou corticosteroides (29). A escolha do melhor agente antifúngico fica à critério de cada instituição, epidemiologia local e história clínica pregressa de cada paciente;
- Recomenda-se vigilância infecciosa e profilaxia antimicrobiana adequada nos pacientes que recebem tratamento imunossupressor para CRS e ICANS, e nos pacientes com neutropenia prolongada em uso de corticosteroides (12,25);
- É recomendado profilaxia contra o vírus da hepatite B para pacientes com sorologia positiva indicando infecção prévia, com ou sem replicação viral, iniciando-se antes do condicionamento e mantendo-se pelo período mínimo de 6 meses (12,30);
- Recomendamos a todos os receptores de CAR-T vacinação após os 6 meses da infusão das células CAR-T30;
- Com o objetivo de melhorar a proteção contra infecções, é recomendada a vacinação contra influenza (30) e contra SARS-CoV-2 (31), com esquema completo terminado duas semanas antes da infusão das células CAR-T.

Citopenias

Citopenias acontecem com muita frequência após a infusão de células CAR-T CD19, e estão associadas aos tratamentos prévios e a linfodepleção pré-CAR-T. Neutropenia grau ≥ 3 ocorre em até

78% dos pacientes, anemia grau ≥ 3 em até 43% e trombocitopenia grau ≥ 3 em até 38% (32). São fatores de risco para citopenias: CRS/ICANS grau ≥ 3 , citopenias pré-CAR-T e possivelmente o tipo de produto (um estudo mostrou menos citopenias após Tisa-Cel) (33). Em aproximadamente 32% dos casos essas citopenias podem persistir 3 meses após infusão (24), e eventualmente se prolongarem ainda mais.

O número de células CD8 e CD56 parece relativamente estável após CAR-T CD19, entretanto o número de células CD4 se mantém baixo mesmo após 1 ano após infusão, com uma mediana em torno de 150-250/mm³ (21,27,34,35). A recuperação das contagens das células CD19 se correlaciona com a persistência das células CAR-T CD19 (36,37).

Recomendações:

- Citopenias com duração acima de 28 dias: proceder com biópsia de medula óssea e aspirado de medula óssea para avaliar casos suspeitos de infecção viral, mielodisplasia e recidiva de doença (25);
- G-CSF pode ser utilizado para reduzir o período de neutropenia (se grau ≥ 3) (12). Entretanto, alguns grupos consideram a suspensão do G-CSF durante o período da CRS devido ao risco teórico de agravamento. Não é recomendado uso de GM-CSF (25);
- Seguir transfusão de plaquetas e hemácias conforme protocolo institucional;
- Durante a síndrome de liberação de citocinas é mais comum ocorrer refratariedade à transfusão de plaquetas;
- Pacientes já em manejo ambulatorial, após tratamento com células CAR-T, com infecções ativas ou neutropenia febril, devem ser hospitalizados e tratados segundo protocolos institucionais (25);
- Avaliar CD4 e IgG basal (pré-CART), 3, 6 e 12 meses após a infusão das células CAR-T.

Hipogamaglobulinemia

A hipogamaglobulinemia é um efeito “on-target/off-tumor” das células CAR-T CD19 e BCMA. Os níveis de IgG parecem atingir um nadir em torno de 6 meses após a terapia com células CAR-T. Até 60% dos pacientes apresentam hipogamaglobulinemia persistente 90 dias após a infusão (21,22,37). Ocorre em quase todos os pacientes que respondem à terapia CAR-T CD19 que desenvolvem a aplasia de células B após a infusão (25) e pode persistir por vários meses a anos (12). Em algumas doenças, 74% dos pacientes podem ter dosagem baixa de IgG antes de se submeter a terapia, muitos deles com uso prévio de anticorpos monoclonais anti-CD20 (22,38).

Apesar da hipogamaglobulinemia, as infecções tardias após CAR-T são predominantemente causadas por vírus respiratórios e não levam a internação. Estudos mostram que após CAR-T CD19 muitos indivíduos mantêm níveis protetores de anticorpos contra doenças que podem ser prevenidas por vacinas e doenças virais comuns, a despeito da contagem de células CD19 e níveis de IgG (21,37,39), o que parece estar associado a persistência de plasmócitos após a depleção das células CD19. As crianças com menos clones plasmocitários podem ser mais susceptíveis às infecções que os adultos após a infusão das células CAR-T (30). É possível que esses níveis sejam menores após

CAR-T BCMA (40). Os níveis de IgG específicos para patógenos foram semelhantes para a maioria dos patógenos em pacientes pós-terapia com células CAR-T, com e sem reposição de imunoglobulina endovenosa, exceto para patógenos como *S pneumoniae* (40). Diante destes dados, dos custos e riscos associados à infusão de imunoglobulina endovenosa, não recomendamos a reposição baseada apenas nos níveis de IgG. Sugerimos reposição guiada pelo quadro clínico (infecções de repetição em paciente com IgG < 400 mg/dL). Em pacientes com IgG > 400 mg/dL e infecções graves e/ou de repetição, considerar dosagem de subclasses de IgG e títulos de IgG patógeno-específicas (30,37).

Recomendações:

- Após a infusão das células CAR-T, recomenda-se quantificação de células B e dosagem de imunoglobulinas mensalmente, por pelo menos 3 meses. Após 6 meses, monitorar níveis a critério clínico (25,41);
- Adultos com infecções recorrentes ou graves, ou crianças com dosagem de imunoglobulina menor que 400 mg/dL, deve ser considerado tratamento com imunoglobulina mensal (25,37);
- Infundir dose que mantenha nível de IgG acima de 400 mg/dL, iniciando com 400-600 mg/Kg a cada 3-4 semanas. Para crianças, iniciar 0,5g/kg/mês, tendo como alvo o nível sérico normal de IgG para a idade. Avaliar aumento de dose ou frequência de infusão a critério clínico (29).

CONCLUSÃO

A terapia com células CAR-T é certamente um avanço para a hematologia. Trata-se de uma tratamento com perfil de segurança manejável e eficaz, para alguns pacientes com determinadas doenças onco-hematológicas refratárias ou recidivadas. Contudo, esta nova modalidade terapêutica traz também complicações e eventos adversos novos, com os quais o hematologista não está habitualmente familiarizado, como a CRS e as ICANS, que devem ser antecipadas e prontamente abordadas. Mesmo outras potenciais complicações, presentes também em outros tratamentos onco-hematológicos, como citopenias, infecções e hipogamaglobulinemia, apresentam particularidades que devem ser compreendidas. É essencial, portanto, que as equipes multiprofissionais, que cuidarão destes pacientes, sejam previamente treinadas e capacitadas para reconhecer e tratar estas complicações, e que os Centros que irão realizar este tipo de tratamento tenham a estrutura adequada. A seleção do paciente que irá beneficiar-se e tolerar o tratamento é outro pilar fundamental para o sucesso do uso clínico das células CAR-T.

REFERÊNCIAS

1. Quintás-Cardama A. CD19 directed CARs in acute lymphoblastic leukemia: state of the art and beyond. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(5):1346-1348. doi: 10.1080/10428194.2018.1533132.
2. Qualls D, Salles G. Optimizing CAR T cell therapy in lymphoma. *Hematol Oncol*. 2021;39(Suppl 1):104-112. doi: 10.1002/hon.2844.

3. van de Donk NW, Usmani SZ, Yong K. CAR T-cell therapy for multiple myeloma: state of the art and prospects. *Lancet Haematol.* 2021;8(6):e446-e461. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00057-0.
4. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* 2019;34:45-55. doi: 10.1016/j.blre.2018.11.002.
5. Yakoub-Agha I. Clinical units to set up chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR T-cells): Based on the recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Curr Res Transl Med.* 2018;66(2):57-58. doi: 10.1016/j.retram.2018.04.001.
6. Buechner J, Kersten MJ, Fuchs M, Salmon F, Jäger U. Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy: Practical Considerations for Implementation in Europe. *Hemasphere.* 2018;2(1):e18. doi: 10.1097/HS9.000000000000018.
7. Perica K, Curran KJ, Brentjens RJ, Giralt SA. Building a CAR Garage: Preparing for the Delivery of Commercial CAR T Cell Products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(6):1135-1141. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.02.018.
8. Administration. USFaD. Approved risk evaluation and mitigation strategies (REMS). Kymriah (tisagenlecleucel). 2021. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm?event=IndvRemsDetails.page&REMS=368>
9. Administration. USFaD. Approved risk evaluation and mitigation strategies (REMS). Yescarta and Tecartus (axicabtagene ciloleucel). 2021. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm?event=IndvRemsDetails.page&REMS=375>
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 931, de 2 de maio de 2006. Brasília, 2006.
11. Hayden PJ, Sirait T, Koster L, Snowden JA, Yakoub-Agha I. An international survey on the management of patients receiving CAR T-cell therapy for haematological malignancies on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. *Curr Res Transl Med.* 2019;67(3):79-88. doi: 10.1016/j.retram.2019.05.002.
12. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 2020 Jan 31;105(2):297-316. doi: 10.3324/haematol.2019.229781.
13. Jain T, Bar M, Kansagra AJ, Chong EA, Hashmi SK, Neelapu SS, et al. Use of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Clinical Practice for Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma: An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(12):2305-2321. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.08.015.
14. Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(1):45-63. doi: 10.1038/s41571-018-0075-2.
15. Ghesquieres H, Salles G. Early Off-Study Experience of Chimeric Antigen Receptor T Cells in Aggressive Lymphoma: Closer to a Real-World Setting. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3085-3087. doi: 10.1200/JCO.20.01134.
16. Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA, Voutsinas JM, Wu Q, Gooley T, et al. The response to lymphodepletion impacts PFS in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with CD19 CAR T cells. *Blood.* 2019;133(17):1876-1887. doi: 10.1182/blood-2018-11-887067.
17. Neelapu SS. CAR-T efficacy: is conditioning the key? *Blood.* 2019;133(17):1799-1800. doi:10.1182/blood-2019-03-900928.
18. Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, Voutsinas JM, Wu Q, Li D, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood.* 2019;133(15):1652-1663. doi: 10.1182/blood-2018-11-883710.
19. Shu Z, Heimfeld S, Gao D. Hematopoietic SCT with cryopreserved grafts: adverse reactions after transplantation and cryoprotectant removal before infusion. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(4):469-76. doi: 10.1038/bmt.2013.152.
20. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2019;25:625-38.
21. Logue JM, Zucchetti E, Bachmeier CA, Krivenko GS, Larson V, Ninh D, et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2021;106(4):978-986. doi:10.3324/haematol.2019.238634.
22. Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, Hill JA, Wu QV, Voutsinas J, et al. Late Events after Treatment with CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(1):26-33. doi:10.1016/j.bbmt.2019.08.003.
23. Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cheria S, Chen X, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood.* 2018;131(1):121-130. doi:10.1182/blood-2017-07-793760
24. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380(1):45-56. doi:10.1056/nejmoa1804980.
25. Maus MV, Alexander S, Bishop MR, Brudno JN, Callahan C, Davila ML, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):1-25. doi:10.1136/jitc-2020-001511.
26. Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):449-459. doi:10.1056/nejmoa1709919.
27. Wudhikarn K, Palomba ML, Pennisi M, Garcia-Recio M, Flynn JR, Devlin SM et al. Infection during the first year in patients treated with CD19 CAR T cells for diffuse large B cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2020;10(8). doi:10.1038/s41408-020-00346-7.
28. Vora SB, Waghmare A, Englund JA, Qu P, Gardner RA, Hill JA. Infectious complications following CD19 chimeric antigen receptor t-cell therapy for children, adolescents, and young adults. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(5):1-9. doi:10.1093/OFID/OFAA121.
29. Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M, Alsina-Manrique L, Díaz de Heredia C, Fortuny-Guasch C, et al. Re-

commendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. *Infection*. 2021;49(2):215-231. doi:10.1007/s15010-020-01521-5.

30. Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood*. 2020;136(8):925-935. doi:10.1182/blood.2019004000.

31. ASH. ASH-ASTCT COVID-19 Vaccination for HCT and CAR T Cell recipients: Frequently Asked Questions. 24/06/2021. [acessado em 4 julho 2021]. Disponível em: <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>

32. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-2544. doi:10.1056/nejmoa1707447.

33. Jain T, Knezevic A, Pennisi M, Chen Y, Ruiz JD, Purdon TJ, et al. Hematopoietic recovery in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies. *Blood Adv*. 2020;4(15):3776-3787. doi:10.1182/bloodadvances.2020002509.

34. Strati P, Varma A, Adkins S, Nastoupil LJ, Westin J, Hagemeister FB, et al. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2020;haematol.2020.254045. doi:10.3324/haematol.2020.254045

35. Baird JH, Epstein DJ, Tamaresis JS, Ehlinger Z, Spiegel JY, Craig J, et al. Immune reconstitution and infectious complications following axicabtagene ciloleucel therapy for large B-cell

lymphoma. *Blood Adv*. 2021;5(1):143-155. doi:10.1182/bloodadvances.2020002732

36. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31-42. doi:10.1016/S1470-2045(18)30864-7.

37. Hill JA, Krantz EM, Hay KA, Dasgupta S, Stevens-Ayers T, Bender Ignacio RA, et al. Durable preservation of antiviral antibodies after CD19-directed chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy. *Blood Adv*. 2019;3(22):3590-3601. doi:10.1182/bloodadvances.2019000717.

38. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-448. doi:10.1056/nejmoa1709866.

39. Bhoj VG, Arhontoulis D, Wertheim G, Capobianchi J, Callahan CA, Ellebrecht C, et al. Persistence of long-lived plasma cells and humoral immunity in individuals responding to CD19-directed CAR T-cell therapy. *Blood*. 2016;128(3):360-370. doi:10.1182/blood-2016-01-694356

40. Walti CS, Krantz EM, Maalouf J, Boonyaratanakornkit J, Keane-Candib J, Joncas-Schronce L, et al. Antibodies against vaccine-preventable infections after CAR-T cell therapy for B cell malignancies. *JCI Insight*. 2021;6(11). doi:10.1172/jci.insight.146743

41. Hill JA, Giralt S, Torgerson TR, Lazarus HM. CAR-T – and a side order of IgG, to go? – Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. *Blood Rev*. 2019;38:100596. doi:10.1016/j.blre.2019.100596

Este artigo está em processo de publicação na revista *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*.