

Imunoterapia Celular: O Impacto das Células CAR-T na Medicina Moderna

Cellular Immunotherapy: The Impact of CAR-T Cells on Modern Medicine

Larissa Favaro Marchi

Lorena Malanchino Pereira

Rafaela de Oliveira Molinari

e-mail: larissafavaromarchi@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.47224/revistamaster.v10i20.679>

Resumo

Introdução: As células CAR-T são linfócitos T geneticamente modificados em laboratório para reconhecer e destruir células tumorais de forma específica. A imunoterapia com células CAR-T tem se consolidado como uma inovação promissora no tratamento de linfomas e leucemias, sendo uma das frentes promissoras da medicina personalizada.

Objetivo: analisar a aplicação da imunoterapia com células CAR-T no tratamento de linfomas e buscou-se compreender seus mecanismos de ação, eficácia clínica, limitações terapêuticas e perspectivas futuras. **Materiais e**

Métodos: Revisão da literatura, com levantamento de estudos entre 2015 e 2025 nas bases PubMed, Web of Science e Scielo. **Resultados:** A análise de cinco estudos incluídos (n=5) revelou que a terapia com células CAR-T, principalmente aquelas direcionadas ao antígeno CD19, tem alcançado taxas significativas de remissão em pacientes com linfomas B agressivos e refratários, como o linfoma difuso de grandes células B. Diversos ensaios clínicos demonstraram respostas completas em até 40-60% dos casos, mesmo em pacientes que já haviam esgotado outras linhas terapêuticas. No entanto, os estudos também destacam eventos adversos importantes, como a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e neurotoxicidade, que exigem monitoramento rigoroso. Além disso, o alto custo e a limitação do acesso à tecnologia foram apontados como barreiras significativas, especialmente em países com menor infraestrutura hospitalar. **Conclusão:** a literatura aponta a terapia CAR-T como uma alternativa promissora, com potencial de transformar o paradigma de tratamento dos linfomas.

Palavras-chave: Imunoterapia; célula CAR-T; linfoma; edição genética; tratamento.

Abstract

Introduction: CAR-T cells are T lymphocytes genetically modified in the laboratory to specifically recognize and destroy tumor cells. Immunotherapy with CAR-T cells has established itself as a promising innovation in the treatment of lymphomas and leukemias, representing one of the most promising fronts in personalized medicine. **Objective:** To analyze the application of CAR-T cell immunotherapy in the treatment of lymphomas. We seek to understand its mechanisms of action, clinical efficacy, therapeutic limitations, and future prospects. **Materials and methods:** This is an literature review, surveying studies between 2015 and 2025 in the PubMed, Web of Science and Scielo databases.

Results: The analysis of the five included studies (n=5) revealed that CAR-T cell therapy, particularly those targeting the CD19 antigen, has achieved significant remission rates in patients with aggressive and refractory B-cell lymphomas, such as diffuse large B-cell lymphoma. Several clinical trials have demonstrated complete responses in up to 40–60% of cases, even in patients who had already exhausted other lines of therapy. However, the studies also highlight important adverse events, such as cytokine release syndrome (CRS) and neurotoxicity, which require close monitoring. Furthermore, the high cost and limited access to technology were identified as significant barriers, especially in countries with limited hospital infrastructure. **Conclusion:** The literature points to CAR-T therapy as a promising alternative, with the potential to transform the treatment paradigm for lymphomas.

Keywords: Immunotherapy; CAR-T cell; lymphoma; gene editing; treatment.

1 INTRODUÇÃO

O linfoma é um tipo de neoplasia hematológica que afeta o sistema linfático, estrutura essencial para a defesa do organismo contra infecções e outras doenças (Barbosa *et al.*, 2024). Ele se origina a partir da proliferação descontrolada de linfócitos, células do sistema imunológico responsáveis pela resposta imune

adaptativa (Alaggio *et al.*, 2022). Os linfomas são classificados, principalmente, em linfoma de Hodgkin (LH) que se caracteriza por um crescimento rápido e agressivo, exigindo tratamento imediato e linfoma não-Hodgkin (LNH), sendo este mais prevalente e com maior heterogeneidade clínica e molecular, geralmente apresenta um crescimento mais lento e pode levar anos para manifestar sintomas. Dos 80 subtipos de LNH o mais comum é o Linfoma Difuso de Grandes Células B, que afeta os linfócitos B e provoca um crescimento descontrolado dessas células, comprometendo suas funções no organismo (Sadelain *et al.*, 2013). O diagnóstico precoce e os avanços terapêuticos são fundamentais para o controle da doença e para a melhora da sobrevida dos pacientes (Borchmann *et al.*, 2023; Idrisova *et al.*, 2022).

As causas do linfoma ainda não são completamente compreendidas, mas diversos fatores genéticos, imunológicos e ambientais estão associados ao seu desenvolvimento. A predisposição genética pode influenciar na regulação do ciclo celular e na resposta imune, favorecendo mutações que levam à malignidade dos linfócitos (Luo, 2016). Além disso, agentes infecciosos, como o vírus Epstein-Barr (EBV) e o HIV, desempenham um papel relevante na patogênese de certos subtipos de linfoma, interferindo no controle do crescimento celular e na apoptose (Costa *et al.*, 2017; Luo *et al.*, 2016). Fatores ambientais, como exposição prolongada a pesticidas e solventes industriais, também têm sido apontados como potenciais gatilhos para o desenvolvimento da doença (Zhang *et al.*, 2019). Nos últimos anos, o número de casos de LNH tem aumentado no Brasil, com 176.837 internações registradas entre 2012 e 2023 (Bray *et al.*, 2024) sendo a região sudeste a mais impactada tanto em termos de internações quanto de óbitos (Cabeda *et al.*, 2024).

A epidemiologia do linfoma apresenta variações significativas entre os diferentes subtipos e faixas etárias. O LH representa aproximadamente 10% dos casos e tem maior incidência em adultos jovens, enquanto o LNH corresponde a cerca de 90% dos diagnósticos, sendo mais frequente em indivíduos acima dos 60 anos (Santos *et al.*, 2023). Além disso, observa-se uma maior incidência da doença em países desenvolvidos, o que pode estar relacionado a fatores ambientais e ao envelhecimento populacional (Cabeda *et al.*, 2024). A taxa de mortalidade tem diminuído nas últimas décadas devido aos avanços no diagnóstico e no tratamento, tornando fundamental a análise contínua dos dados epidemiológicos para aprimorar estratégias terapêuticas (Huang *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, a imunoterapia com células CAR-T (do inglês *Chimeric Antigen Receptor T-cells*) tem se consolidado como uma abordagem revolucionária no tratamento de linfomas refratários ou recidivantes (Kanwal, 2021; Strati, 2019; Neelapu, 2018). Essa estratégia consiste na modificação genética de linfócitos T do próprio paciente, permitindo que essas células reconheçam e ataquem células tumorais de forma específica e eficiente (Locke *et al.*, 2019). Os receptores de antígenos quiméricos (CARs) são proteínas projetadas para guiar linfócitos T no combate à células cancerígenas e desordens autoimunes (Cappell, 2023). Esses receptores possuem anticorpos e receptores de células T, o que lhes confere a capacidade de identificar e destruir células que expressam um antígeno-alvo específico (Sadelain *et al.*, 2013). Estudos clínicos demonstram que essa terapia apresenta taxas significativas de remissão, especialmente em linfomas agressivos, como o linfoma difuso de grandes células B (Al-Mansour *et al.*, 2020; Cabeda *et al.*, 2024). No entanto, desafios como toxicidade associada, alto custo e necessidade de infraestrutura especializada ainda limitam sua ampla aplicação na prática clínica (Neelapu *et al.*, 2018).

Diante da relevância crescente da imunoterapia no tratamento dos linfomas, este trabalho tem como objetivo revisar e discutir os principais aspectos relacionados ao uso de células CAR-T, abordando seus mecanismos de ação, eficácia clínica e desafios enfrentados para sua implementação em larga escala. Além disso, foram analisadas as perspectivas futuras dessa abordagem terapêutica e seu impacto na sobrevida dos pacientes, contribuindo para uma compreensão mais aprofundada do papel da imunoterapia na oncologia moderna.

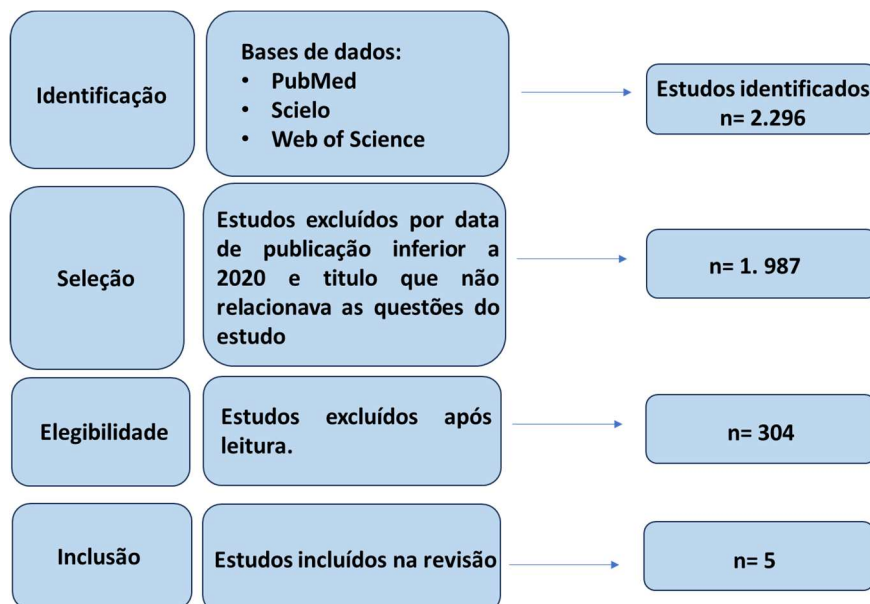
2 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma Revisão da Literatura (RI), uma metodologia que permite a síntese abrangente de resultados de pesquisas já publicadas, com o objetivo de fornecer uma compreensão mais ampla sobre um tema específico. Esta metodologia segue uma sequência composta por seis etapas essenciais. Primeiramente, realiza-se a identificação do problema ou a construção da questão central que guiará o estudo. Em seguida, definem-se os critérios para inclusão e exclusão dos materiais, delimitando a amostra e conduzindo uma busca organizada nas bases de dados. A terceira fase envolve a extração das informações pertinentes dos trabalhos selecionados, seguida pela categorização desses dados. Na etapa seguinte, procede-se à análise crítica da qualidade metodológica dos artigos escolhidos. Posteriormente, os resultados são interpretados e analisados à luz dos objetivos propostos. Por fim, os dados obtidos são organizados, discutidos e apresentados de forma clara e sistemática (Marchi *et al.*, 2023).

A questão central que norteia esta revisão foi: Quais são os principais avanços, benefícios e limitações associados à utilização da terapia com células CAR-T no tratamento dos linfomas. A coleta dos dados foi realizada entre fevereiro e abril de 2025, por meio de buscas nas bases de dados PubMed (US National Library of Medicine – National Institutes of Health), Web of Science e SciELO. Foram selecionados artigos originais, revisões sistemáticas e meta-análises publicados entre 2020 e 2025, com foco na imunoterapia com células CAR-T no tratamento de linfomas. Os critérios de inclusão abrangeram estudos realizados em modelos animais ou humanos, que investigassem a eficácia, os mecanismos de ação, os desafios clínicos e as perspectivas futuras dessa abordagem terapêutica. Foram excluídos trabalhos como monografias, teses, bem como publicações em idiomas diferentes do inglês ou fora do intervalo temporal estabelecido. **Para a busca dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores: “CAR-T” AND “Lymphoma”, “Immunotherapy” AND “CAR T cell”, e “Genetic editing” AND “Treatment”.** Tais termos foram extraídos do Descritores em Ciências da Saúde (DeCs).

O processo de seleção dos artigos envolveu uma pré-avaliação, que consistiu na triagem inicial para eliminar estudos duplicados e aqueles que não estavam diretamente relacionados ao tema do trabalho. Somente foram incluídos na revisão artigos que abordassem o uso da imunoterapia, em especial as células CAR T, no tratamento de linfomas, com ênfase no linfoma não Hodgkin, e que discutissem a aplicação de edição genética. Artigos que não apresentassem dados relevantes ou cujas metodologias ou conclusões fossem inconsistentes foram excluídos. Para a coleta dos dados, foi desenvolvido um instrumento padronizado contendo campos para registro de informações como: identificação do artigo, número, título, periódico, base de dados utilizada, autores, ano de publicação, tipo de estudo, tamanho da amostra, local de realização (país ou região), objetivos do estudo, principais resultados e conclusões. A seleção dos trabalhos foi realizada de forma sistemática e criteriosa, por meio de uma leitura atenta, crítica e reflexiva do conteúdo dos textos. Na fase de elegibilidade, após a triagem dos artigos relevantes em cada base de dados, foram eliminadas as duplicatas. Esse processo permitiu a construção das análises e interpretações que fundamentam os resultados desta revisão. As etapas de seleção estão representadas no fluxograma da Figura 1.

Figura 1. Síntese das etapas de busca e seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão do estudo.



Fonte: próprios autores.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo obteve uma amostra total de 05 artigos relevantes, dos quais foram caracterizados de acordo com o título, autores, ano, revista, objetivo, resultados e nível de evidência, demonstrado no Quadro 1. A partir dos materiais explorados, quanto ao país de origem, dois do Brasil, dois do Estados Unidos, um do Estados Unidos em associação com Alemanha.

Para uma melhor classificação dos níveis de evidências dos artigos relacionados do estudo 1 ao 5 foi utilizada uma hierarquia baseada no nível de dados considerando a eficácia da intervenção uma escala de I a VI, conforme o nível de evidência (STETLER, 2001).

Nível I: Evidências resultantes da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados;

Nível II: Evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental;

Nível III: Evidências de estudos quase experimentais;

Nível IV: Evidências de estudos descritivos (não experimentais) ou com abordagem qualitativa;

Nível V: Evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência;

Nível VI: Evidências baseadas em opiniões de especialistas.

A revisão das publicações identificou a maioria dos artigos como: I (03 artigo); II (01 artigos) e IV (01 artigo). Não houve estudo com nível III e V. A tabela apresenta informações sobre título, autores, nome de revista, objetivo, síntese dos resultados, metodologia e nível de evidência dos estudos analisados, permitindo uma visão mais clara e objetiva.

Título	Nome da revista/ano	Objetivo	Síntese de resultados	Método	Nível de evidência
CAR-T cell therapy for patients with hematological malignancies. A systematic review.	Eur J Haematol. 2022	O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a eficácia e a segurança da terapia com células CAR T para pacientes com neoplasias hematológicas.	Os resultados desta revisão podem ser usados para orientar a prática clínica, mas as evidências relativas à segurança e eficácia da terapia com células CAR-T para malignidades hematológicas ainda são imaturas.	Revisão Sistemática	Nível IV
Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma	J Clin Oncol. 2020	Mostrar como a mesma abordagem com células T CAR específicas para CD30 (CD30.CAR-Ts) pode ser usada para tratar linfoma de Hodgkin (LH).	Pacientes com linfoma de Hodgkin recidivante ou refratário tiveram altas taxas de resposta e poucos efeitos graves ao receber CAR-T direcionado ao CD30 após preparo com fludarabina, indicando a viabilidade dessa terapia para além dos linfomas de células B	Estudo clínico	Nível I
A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy.	Nat Med. 2024	Avaliar a mortalidade não relacionada à recidiva (NRM) em pacientes com linfoma e mieloma múltiplo tratados com terapia CAR-T.	Entre 7.604 pacientes tratados com CAR-T, a mortalidade não relacionada à recidiva variou entre os tipos de câncer, sendo mais alta no linfoma de células do manto. Infecções foram a principal causa das mortes (50,9%). Efeitos colaterais da CAR-T representaram apenas uma pequena parte (11,5%).	Meta-Análise	Nível I
Antibiotic-induced loss of gut microbiome metabolic output correlates with clinical responses to CAR T-cell therapy.	Blood. 2025	Investigar como a exposição prévia a antibióticos de amplo espectro afeta a eficácia da terapia CAR-T anti-CD19 em pacientes com linfoma de grandes células B, explorando o papel da disbiose do microbioma intestinal	Antibióticos de amplo espectro causam disbiose intestinal, reduzem metabólitos benéficos e prejudicam a eficácia da terapia CAR-T em linfoma.	Ensaio clínico, Ensaio controlado randomizado	Nível I
The cardiotoxic effects of CAR-T cell therapy: An updated systematic review and meta-analysis.	Eur J Haematol. 2024	Examinar os efeitos cardiotóxicos da terapia CAR-T em adultos com neoplasias hematológicas.	Em 4.789 pacientes analisados, 19,68% apresentaram eventos cardiovasculares, principalmente arritmias, insuficiência cardíaca e FEVE reduzida. Marcadores como troponina e NT-Pro-BNP também se elevaram. O risco foi maior em pacientes com doenças cardíacas prévias, como arritmia, hipertensão e insuficiência cardíaca.	Revisão Sistemática e meta-análise	Nível II

Os dados obtidos reforçam a importância da imunoterapia com células CAR-T como uma abordagem inovadora e eficaz para linfomas refratários. A elevada taxa de remissão demonstrada evidencia o potencial desta estratégia terapêutica, especialmente para os pacientes que já esgotaram as opções tradicionais. No entanto, é fundamental levar em conta os obstáculos associados à terapia, como o risco de toxicidades severas e as barreiras financeiras e logísticas para sua ampla implementação. Os efeitos adversos significativos, como a síndrome de liberação de citocinas, ressaltam a urgência de aprimorar os protocolos clínicos a fim de reduzir os riscos para os pacientes. A pesquisa no sentido de desenvolver células CAR-T de nova geração, que possibilitem um controle mais eficiente sobre a resposta imunológica e reduzam a toxicidade, está sendo explorada como uma solução viável para esses desafios.

Outro aspecto a ser abordado é a necessidade de realizar estudos de longo prazo que avaliariam a segurança e a durabilidade das respostas clínicas geradas por essa terapia. Apesar dos resultados iniciais dos ensaios clínicos serem promissores, o acompanhamento a longo prazo dos pacientes será crucial para que se possa entender melhor os efeitos da terapia CAR-T e suas consequências na qualidade de vida dos sobreviventes. Logo, a análise da literatura utilizada neste trabalho evidencia um consenso quanto ao potencial revolucionário dessa abordagem, embora os autores apontem nuances importantes sobre sua aplicação, limitações e perspectivas futuras.

A terapia com células T receptoras de antígeno quimérico (CAR-T) emergiu como uma das mais promissoras estratégias de imunoterapia no tratamento de neoplasias hematológicas refratárias e recidivantes. A revisão sistemática dos colaboradores Pasqui *et al.* (2022) confirma sua eficácia clínica, demonstrando taxas significativas de remissão, especialmente em pacientes com linfomas agressivos e leucemias resistentes a outras abordagens. Contudo, a crescente adoção dessa terapia exige uma avaliação crítica de suas limitações, complicações e fatores que afetam sua eficácia a longo prazo.

No caso específico do linfoma de Hodgkin recidivante ou refratário, o artigo de Ramos *et al.* (2020) destaca o potencial da terapia CAR-T direcionada ao antígeno CD30, com resultados clínicos promissores. Pacientes que receberam linfodepleção com fludarabina antes da infusão apresentaram altas taxas de resposta e baixa toxicidade, indicando que o uso dessa abordagem pode ser expandido para além das malignidades de células B, onde o CAR-T é mais estabelecido.

Apesar dos avanços, o artigo de Corda dos Santos *et al.* (2024) chama a atenção para a mortalidade não relacionada à recidiva (NRM). A análise de 7.604 pacientes revelou que infecções foram a principal causa de morte (50,9%), enquanto os eventos adversos diretamente associados à infusão de CAR-T — como síndrome de liberação de citocinas (CRS) e neurotoxicidade — foram responsáveis por apenas 11,5% das mortes. Esses dados evidenciam que, além do controle tumoral, é essencial o manejo adequado das complicações sistêmicas e infecciosas no período pós-terapia.

Neste contexto, os resultados de Prasad *et al.* (2025) oferecem uma contribuição inovadora ao relacionar a disbiose intestinal induzida por antibióticos de amplo espectro com pior resposta à terapia CAR-T. A alteração do metaboloma intestinal e sistêmico, especialmente pela redução de metabólitos benéficos como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), parece comprometer a eficácia da terapia. Isso abre caminho para abordagens de modulação do microbioma como estratégia complementar na imunoterapia. Por fim, os resultados de Mazetto *et al.* (2024) trazem uma importante reflexão sobre os efeitos colaterais cardiovasculares. Com uma incidência de quase 20% de eventos cardíacos entre os pacientes tratados, incluindo arritmias e insuficiência cardíaca, torna-se evidente a necessidade de triagem e monitoramento rigoroso dos pacientes, especialmente aqueles com comorbidades prévias como hipertensão e doença arterial coronariana.

Juntos, esses estudos reforçam tanto o potencial terapêutico da CAR-T quanto seus desafios clínicos. A eficácia do tratamento depende não apenas do tipo de antígeno-alvo e da preparação do paciente, mas também de fatores externos como o estado do microbioma e a condição cardiovascular basal. Diante disso,

recomenda-se uma abordagem multidisciplinar e personalizada, que envolva oncologistas, infectologistas, cardiologistas e especialistas em microbioma para maximizar os benefícios dessa terapêutica inovadora e reduzir seus riscos (de Albuquerque *et al.*, 2024).

A terapia com células CAR-T mostra alto potencial no tratamento de linfomas refratários e doenças hematológicas, com consenso entre os autores sobre sua eficácia clínica. No entanto, a discussão entre os cinco artigos analisados revela abordagens distintas: enquanto estudos internacionais, como os de Locke *et al.*, (2019) priorizam os avanços técnicos, como novas gerações de CAR-T e a expansão para tumores sólidos, autores brasileiros, como Costa *et al.*, (2017) enfatizam os desafios de acesso em países de baixa e média renda. As barreiras econômicas, logísticas e estruturais dificultam a democratização da terapia, especialmente no contexto do SUS. A produção científica nacional ainda é incipiente, concentrando-se em revisões e aspectos conceituais. Para ampliar o acesso e a aplicabilidade da CAR-T no Brasil, é necessário investir em centros nacionais de produção, financiamento público e pesquisas multicêntricas. Assim, o futuro da CAR-T depende não só de avanços biomédicos, mas da integração entre ciência, políticas públicas e justiça social (Azevedo *et al.*, 2024).

4 CONCLUSÕES

A terapia com células CAR-T é uma das inovações mais importantes no tratamento de linfomas, oferecendo altas taxas de remissão e transformando o cenário terapêutico para aqueles que enfrentam doenças refratárias. Contudo, existem barreiras como toxicidade, custos elevados e a necessidade de uma infraestrutura especializada que dificultam sua disseminação global. O progresso da imunoterapia com CAR-T depende de um empenho constante para melhorar sua segurança, diminuir os custos e aumentar sua acessibilidade. O avanço em pesquisa e o desenvolvimento de novas abordagens, incluindo células CAR-T de próxima geração e combinações com outras terapias imunológicas, podem aumentar ainda mais sua eficácia e uso. Assim, este trabalho destaca a importância de investimentos em pesquisa, desenvolvimento e políticas públicas que possibilitem a ampliação da terapia CAR-T, assegurando que um número maior de pacientes possa aproveitar essa técnica inovadora na oncologia contemporânea.

1. REFERÊNCIAS

ALAGGIO, R. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. **Leukemia**, v. 36, n. 7, p. 1720-1748, 2022.

AL-MANSOUR, M.; AL-FOHEIDI, M.; IBRAHIM, E. Efficacy and safety of second-generation CAR T-cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. **Molecular and clinical oncology**, v. 13, n. 4, p. 33, 2020.

AZEVEDO, A. N. H. *et al.* IMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA COM CÉLULAS CAR-T, UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, p. S235, 2024.

BARBOSA, E. U. G. *et al.* Análise do impacto da educação como fator de risco para linfomas não-hodgkin. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, p. S227-S228, 2024.

BORCHMANN, P. *et al.* Survival outcomes of patients newly diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma: real-world evidence from a German claims database. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 149, n. 10, p. 7091-7101, 2023.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229-263, 2024.

CABEDA, R. *et al.* Terapia com células CAR-T: uma nova perspectiva para o tratamento de neoplasias. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 47, p. e18279-e18279, 2024.

CAPPELL, K. M.; KOCHENDERFER, J. N. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 20, n. 6, p. 359-371, 2023.

CORDAS DOS SANTOS, D. M. *et al.* A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. **Nature medicine**, v. 30, n. 9, p. 2667-2678, 2024.

COSTA, V. I. do B.; MELLO, M. S. de C.; FRIEDRICH, K. Environmental and occupational exposure to pesticides and the non-Hodgkin lymphoma. **Saúde em Debate**, v. 41, n. 112, p. 49-62, 2017.

HUANG, J. *et al.* Global burden, risk factors, and trends of non-Hodgkin lymphoma: A worldwide analysis of cancer registries. **Cancer medicine**, v. 13, n. 5, p. e7056, 2024.

IDRISOVA, K. F.; SIMON, H.-U.; GOMZIKOVA, M. O. Role of patient-derived models of cancer in translational oncology. **Cancers**, v. 15, n. 1, p. 139, 2022.

KANWAL, B. Relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: engineering T-cells to express chimeric antigen receptors (CARs), a salvage?. **Cureus**, v. 13, n. 7, 2021.

LOCKE, F. L. *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. **The lancet oncology**, v. 20, n. 1, p. 31-42, 2019.

DE ALBUQUERQUE MELO, V. C. *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de linfoma não Hodgkin no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 4, p. e4013445502-e4013445502, 2024.

MARCHI, L.; PIOVESAN, L. F.; BRANDÃO dos S. B. D. O uso irracional e prolongado de benzodiazepínicos como potenciais causadores de demência em idosos. **Revista Master - Ensino, Pesquisa e Extensão, [S. l.]**, v. 8, n. 16, 2023

MAZETTO, R. A.S.V. *et al.* The cardiotoxic effects of CAR-T cell therapy: An updated systematic review and meta-analysis. **European Journal of Haematology**, v. 113, n. 6, p. 798-809, 2024.

NEELAPU, S. S. *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 15, n. 1, p. 47-62, 2018.

PASQUI, D. M. *et al.* CAR-T cell therapy for patients with hematological malignancies. A systematic review. **European Journal of Haematology**, v. 109, n. 6, p. 601-618, 2022.

PRASAD, R. *et al.* Antibiotic-induced loss of gut microbiome metabolic output correlates with clinical responses to CAR T-cell therapy. **Blood**, v. 145, n. 8, p. 823-839, 2025.

RAMOS, C. A. *et al.* Anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. **Journal of clinical oncology**, v. 38, n. 32, p. 3794-3804, 2020.

SADELAIN, M.; BRENTJENS, R.; RIVIÈRE, I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. **Cancer discovery**, v. 3, n. 4, p. 388-398, 2013.

STRATI, P.; NEELAPU, S. S. Chimeric antigen receptor–engineered T cell therapy in lymphoma. **Current oncology reports**, v. 21, n. 5, p. 38, 2019.

STETLER, C. B. Updating the Stetler model of research utilization to facilitate evidence-based practice. *Nursing outlook*, v. 49, n. 6, p. 272-279, 2001

ZHANG, L. *et al.* Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis and supporting evidence. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 781, p. 186-206, 2019.