

Fundação Antônio Prudente

A. C. Camargo Cancer Center

MONOGRAFIA DE CONCLUSÃO DE CURSO

**DETERMINAÇÃO DOS DESFECHOS EM TERAPIA INTENSIVA ASSOCIADOS A NOVAS
IMUNOTERAPIAS EM DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS**

Orientanda:

Raísa do Val Roso – Fellow Terapia Intensiva Oncológica

Orientadora:

Dra. Marjorie Vieira Batista – Departamento de Infectologia

Co-Orientador:

Dr. Jayr Schmidt Filho – Departamento de Onco-Hematologia e Terapia Celular

SÃO PAULO

2024

Roso, Raísa.

DETERMINAÇÃO DOS DESFECHOS EM TERAPIA INTENSIVA ASSOCIADOS A NOVAS IMUNOTERAPIAS EM DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS. Raísa do Val Roso, São Paulo, 2024.

30f.

Monografia de Conclusão do Programa de Aprimoramento em Terapia Intensiva Oncológica - Fundação Antônio Prudente.

Orientadora:

Dra. Marjorie Vieira Batista – Departamento de Infectologia

Co-Orientador:

Dr. Jayr Schmidt Filho – Departamento de Onco-Hematologia e Terapia Celular

- 1. Células T Receptoras de Antígenos Quiméricos, 2. Anticorpos Monoclonais Biespecíficos, 3. Unidade de Terapia Intensiva.**

CDU 616

RESUMO:

A imunoterapia revolucionou o tratamento das doenças onco-hematológicas com o uso de células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T) e anticorpos monoclonais biespecíficos (ACBs). Apesar de sua eficácia, essas terapias frequentemente desencadeiam efeitos adversos graves, como a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS) e a Neurotoxicidade Associada a Células Imunes Efetoras (ICANS), que frequentemente demandam internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). O estudo, uma coorte observacional retrospectiva realizada no A. C. Camargo Cancer Center entre 2022 e 2024, teve como objetivo primário identificar as características clínicas, os tratamentos administrados e os desfechos de pacientes onco-hematológicos que desenvolveram complicações graves após terapia com CAR-T ou ACBs, necessitando de internação na UTI. Como objetivos secundários, buscou-se determinar fatores clínicos, laboratoriais e epidemiológicos associados à gravidade das toxicidades, além de descrever os óbitos totais entre os pacientes que precisaram de cuidados intensivos e aqueles que não necessitaram. Foram analisados dados de 33 pacientes, dos quais 14 receberam terapia CAR-T e 19 foram tratados com ACBs. A população CAR-T apresentou idade média de 52 anos, predominância do sexo masculino (57%) e Linfoma de Grandes Células B como doença mais prevalente (86%). Já os pacientes tratados com ACBs apresentaram média de idade de 61 anos, com predomínio de Mieloma Múltiplo (79%). Entre os efeitos adversos, a CRS foi o mais comum, acometendo 93% dos pacientes CAR-T (predominantemente graus 1 e 2) e 78% dos tratados com ACBs. O ICANS foi menos frequente, presente em 29% dos pacientes CAR-T e 22% dos tratados com ACBs. Quanto à internação em UTI, o grupo CAR-T apresentou taxa elevada (64%), enquanto apenas 33% dos pacientes ACBs necessitaram desse suporte, refletindo a maior gravidade das complicações no primeiro grupo. Durante a internação, intervenções como administração de tocilizumab e corticóides foram fundamentais para o manejo das toxicidades, sendo aplicadas em 79% e 57% dos casos CAR-T, respectivamente, e em 33% e 28% dos casos ACBs. A mortalidade em UTI no grupo CAR-T foi de 33%, com taxa intra-hospitalar de 21%, enquanto no grupo ACBs a mortalidade foi de 17% e 11%, respectivamente. Verificou-se que a política institucional de internação precoce, mesmo para vigilância de toxicidades grau 1 e 2, pode ter prevenido a progressão para quadros mais graves, especialmente no grupo CAR-T. Contudo, não foram identificados fatores preditivos claros para a necessidade de UTI ou mortalidade, sugerindo que as toxicidades são multifatoriais, influenciadas por características individuais e tipo de terapia. Em conclusão, o estudo destaca que, embora as terapias CAR-T e ACBs representem avanços no tratamento das doenças hematológicas, o manejo das toxicidades requer vigilância intensiva e uma abordagem multidisciplinar. Os resultados reforçam a importância de intervenções precoces e a necessidade de estudos prospectivos para identificar biomarcadores preditivos de gravidade e otimizar protocolos de manejo, garantindo segurança e eficácia dessas terapias inovadoras na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVES: Células T Receptoras de Antígenos Quiméricos; Anticorpos Monoclonais Biespecíficos; Unidade de Terapia Intensiva; Síndrome de Liberação de Citocinas; Neurotoxicidade Associada a Células Imunes Efetoras.

ABSTRACT:

Immunotherapy has revolutionized the treatment of onco-hematological diseases with the use of Chimeric Antigen Receptor T-cells (CAR-T) and bispecific monoclonal antibodies (ACBs). Despite their efficacy, these therapies often trigger severe adverse events, such as Cytokine Release Syndrome (CRS) and Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), which frequently require admission to the Intensive Care Unit (ICU). This study, a retrospective observational cohort conducted at the A. C. Camargo Cancer Center between 2022 and 2024, aimed primarily to identify the clinical characteristics, treatments administered, and outcomes of onco-hematological patients who developed severe complications following CAR-T or ACB therapy, necessitating ICU admission. Secondary objectives included determining clinical, laboratory, and epidemiological factors associated with toxicity severity, as well as describing total mortality among patients requiring intensive care versus those who did not. Data from 33 patients were analyzed, 14 of whom received CAR-T therapy and 19 were treated with ACBs. The CAR-T group had a mean age of 52 years, with a predominance of male patients (57%) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (86%) as the most prevalent condition. In the ACB group, the mean age was 61 years, with Multiple Myeloma being the most frequent diagnosis (79%). Among the adverse events observed, CRS was the most common, occurring in 93% of CAR-T patients (predominantly grades 1 and 2) and 78% of ACB-treated patients. ICANS was less frequent, affecting 29% of CAR-T patients and 22% of those treated with ACBs. Regarding ICU admissions, the CAR-T group exhibited a higher rate (64%), whereas only 33% of ACB-treated patients required this level of care, reflecting the greater severity of complications in the CAR-T group. During ICU stays, interventions such as tocilizumab and corticosteroids were critical for managing toxicities, being administered in 79% and 57% of CAR-T cases, respectively, and in 33% and 28% of ACB cases. The ICU mortality rate for the CAR-T group was 33%, with an in-hospital mortality rate of 21%, whereas the ACB group showed ICU and in-hospital mortality rates of 17% and 11%, respectively. The study found that the institutional policy of early ICU admission, even for monitoring grade 1 and 2 toxicities, may have prevented the progression to more severe complications, particularly in the CAR-T group. However, no clear predictive factors for ICU admission or mortality were identified, suggesting that toxicity severity is multifactorial, influenced by individual characteristics and therapy type. In conclusion, while CAR-T and ACB therapies represent significant advancements in the treatment of hematological diseases, managing their toxicities requires intensive monitoring and a multidisciplinary approach. The findings emphasize the importance of early intervention and highlight the need for prospective studies to identify reliable predictive biomarkers and optimize management protocols, ensuring the safety and efficacy of these innovative therapies in clinical practice.

KEYWORDS: Chimeric Antigen Receptor T-cells; Bispecific Monoclonal Antibodies; Intensive Care Unit; Cytokine Release Syndrome; Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome.

LISTA DE TABELAS:

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos 33 pacientes submetidos a terapias imunes no AC Camargo Cancer Center no período de 01 de fevereiro de 2023 e 31 de outubro de 2024. Dados subdivididos entre CAR-T e Biespecíficos.

Tabela 2. Efeitos Adversos associados às terapias imunes e tratamentos administrados em 32 pacientes no AC Camargo Cancer Center no período de 01 de fevereiro de 2023 e 31 de outubro de 2024. Dados subdivididos entre CAR-T e Biespecíficos.

Tabela 3. Características à admissão, suportes intensivos ofertados, tempo de internação e mortalidade entre os 15 pacientes submetidos a terapias imunes que necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva entre 01 de fevereiro de 2023 e 31 de outubro de 2024. Dados subdivididos entre CAR-T e Biespecíficos.

Tabela 4. Características demográficas e clínicas dos 15 pacientes que necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva comparadas às características dos 17 pacientes que não necessitam da internação em UTI após administração de suas terapias imunes no período de 01 de fevereiro de 2023 e 31 de outubro de 2024 no AC Camargo Cancer Center.

Tabela 5. Análise uni e multivariada dos fatores de risco para internação em UTI entre os 32 pacientes que foram submetidos à administração de imunoterapias no período de 01 de fevereiro de 2023 e 31 de outubro de 2024 no AC Camargo Cancer Center.

LISTA DE ABREVIações:

ACBs – Anticorpos Monoclonais Biespecíficos

ACCCC – A. C. Camargo Cancer Center

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CAR-T cell – Linfócitos T com Receptor antigênico quimérico

CFM – Conselho Federal de Medicina

CRS – Cytokine Release Syndrome / Síndrome de Liberação de Citocinas

DM – Diabetes Mellitus

DRC – Doença Renal Crônica

DVA – Droga vasoativa

ECOG – Eastern Cooperative Oncologic Group

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

ICANS – Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome / Neurotoxicidade Associada a Células Imunes Efetoras

ICD – Infecção Clinicamente Documentada

ICE Score – Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy Score

IMC – Índice de Massa Corporal

IL – Interleucina

IMD – Infecção Microbiologicamente Documentada

INF- γ – Interferon Gama

LGCB – Linfoma de Grandes Células B

LLA – Leucemia Linfoblástica Aguda

MM – Mieloma Múltiplo

NK – Natural Killer

PAS – Pressão Arterial Sistólica

SAPS III – Simplified Acute Physiology Score III

SOFA Score – Sequential Organ Failure Assessment Score

SpO₂ – Saturação periférica de Oxigênio

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO:

INTRODUÇÃO.....	7
JUSTIFICATIVA.....	10
HIPÓTESE.....	10
OBJETIVOS.....	10
MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	15
DISCUSSÃO.....	17
CONCLUSÃO.....	20
REFERÊNCIAS.....	20
APÊNDICE.....	23

INTRODUÇÃO

A imunoterapia tem revolucionado o tratamento das doenças oncohematológicas com o desenvolvimento de novas tecnologias, como a terapia com células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T, do inglês *Chimeric Antigen Receptor T cells*) e os anticorpos monoclonais biespecíficos. Esses avanços resultam de uma compreensão mais aprofundada da interação do sistema imunológico e de sua importância na vigilância e combate às células tumorais¹.

A terapia CAR-T envolve a reprogramação genética das células T autólogas para expressar um receptor quimérico (CAR), responsável pelo reconhecimento específico de antígenos, induzindo a ativação das células T e a consequente morte da célula neoplásica alvo². Trata-se de um processo complexo, que inclui desde a autorização e a coleta do linfócito T até sua modificação em laboratórios altamente especializados e infusão em centros de referência. O processo de manufatura das células CAR-T, disponível comercialmente no Brasil, exige um tempo mínimo de 4 semanas entre coleta e infusão. Seu preço elevado é impactado não apenas pelo alto custo de produção, mas também pelas políticas de negociação e acesso³. No Brasil, o uso de CAR-T está aprovado pela ANVISA para o tratamento de diversas doenças com os produtos ciltacabtagene autoleucel (mieloma múltiplo^{4,5}), tisagenlecleucel (leucemia linfoblástica aguda⁶, linfoma folicular⁷ e linfoma difuso de grandes células B⁸) e axicabtagene (linfoma difuso de grandes células B^{9,10} e linfoma folicular¹¹).

Embora seja um tratamento eficaz, a logística única da disponibilização da terapia com CART limita o acesso à população que poderia se beneficiar. Neste contexto, os anticorpos monoclonais biespecíficos (ACBs) são uma alternativa promissora, oferecendo benefícios como disponibilidade imediata e administração confortável por via subcutânea, podendo ser administrado em regime ambulatorial após escalonamento de dose. Esses medicamentos consistem em um único anticorpo capaz de se ligar a dois epítomos distintos, permitindo a interação simultânea com dois antígenos diferentes¹². Dessa forma, ocorre um reconhecimento simultâneo da célula tumoral e do linfócito T, estimulando uma resposta imune coordenada para atacar o câncer. A ANVISA já aprovou o uso de ACBs para tratar doenças hematológicas como

mieloma múltiplo (teclistamab¹³, talquetamab¹⁴, elranatamab¹⁵), linfoma difuso de grandes células B (epcoritamab¹⁶) e leucemia linfoblástica aguda (blinatumumabe¹⁷).

Uma grande preocupação relacionada às imunoterapias são os eventos adversos imunomediados, comuns às terapias com CART e ACBs. A ativação dos linfócitos leva à secreção de citocinas pró-inflamatórias que contribuirão para uma resposta imune contra o câncer. Essas citocinas, particularmente IL-6, IL-1, IFN- γ e TNF- α , têm efeitos sistêmicos e, quando secretadas em excesso, podem causar inflamação extrema afetando diversos órgãos e sistemas^{18,19}. Fatores de risco incluem características da doença (ex.: tipo de câncer, estadiamento e carga tumoral elevada), produto de CART utilizado e uso (ou não) de estratégias de profilaxia^{19,20}.

Entre os principais efeitos adversos comuns à ativação do linfócito T incluem a Síndrome de Liberação de Citocinas (*Cytokine Release Syndrome* ou CRS), a Neurotoxicidade Associada a Células Imunes Efetoras (*Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome* ou ICANS), hematotoxicidade (citopenias) e infecções¹⁸.

A CRS é uma resposta suprafisiológica à ativação maciça do sistema imunológico desencadeada pela terapia. As células CAR-T ou os ACBs, ao reconhecerem as células tumorais, desencadeiam a ativação das células T e de outros componentes do sistema imune, como macrófagos e células NK. Isso leva à produção e liberação excessiva de citocinas inflamatórias, podendo causar uma intensa resposta inflamatória sistêmica. A CRS é um efeito adverso comum, com incidência em torno de 90%²¹. Na maioria dos casos, os primeiros sinais de CRS surgem entre 1 a 14 dias após a infusão, com incidência mediana que varia de acordo com o medicamento utilizado. Os sintomas incluem tipicamente febre ($T \geq 37,8^{\circ}\text{C}$), podendo também, a depender da gravidade, cursar com hipotensão (PAS $<100\text{mmHg}$) e hipóxia ($\text{SpO}_2 < 90\%$) decorrentes do aumento da permeabilidade capilar, bem como disfunção de órgãos. A internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é indicada em pacientes com CRS grau 3 ou superior, quando há necessidade de suporte com vasopressores, ventilação mecânica ou monitoramento intensivo para falência de múltiplos órgãos. Tocilizumabe (anti IL-6) é essencial para o tratamento de CRS grau 2 ou superior. Ele bloqueia o receptor de IL-6, uma das principais citocinas envolvidas na resposta inflamatória, e é eficaz no controle da hipotensão e melhora rápida dos sintomas. Em caso de progressão dos

sintomas, corticoide, anakinra (antagonista do receptor de IL-1) e suporte orgânico intensivo podem ser utilizados.^{18,19,21}

A ICANS é causada pelo aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica em resposta ao excesso de citocinas, especialmente IL-6, IL-1 e IL-2. Esse aumento permite que as citocinas e as células T ativadas entrem no sistema nervoso central, causando inflamação e disfunção neurológica, que se manifesta em confusão, encefalopatia, convulsões e, em casos mais graves, edema cerebral²². O escore ICE (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy Score*) mensura a função cognitiva do paciente e, de acordo com a sua gradação, guia o tratamento medicamentoso, que inclui corticoide e Anakinra^{18,19}. O diagnóstico precoce e o manejo adequado da ICANS são cruciais para prevenir complicações neurológicas permanentes ou fatais. Pacientes com ICANS grau 3 e 4 devem ser manejados em leito intensivo^{18,19,21}.

A hematotoxicidade é uma complicação frequente e pode ser grave. Está relacionada tanto à quimioterapia de linfodepleção quanto à resposta inflamatória sistêmica induzida pela própria terapia, o que afeta a recuperação da medula óssea e leva à prolongada supressão hematopoiética²³. As citopenias são particularmente perigosas quando prolongadas, aumentando o risco de infecções devido à neutropenia persistente²⁴. Casos graves podem exigir internação em UTI para manejo de complicações infecciosas, sangramentos e suporte transfusional²³⁻²⁵.

As infecções são de etiologia multifatorial, associadas à imunossupressão induzida pela terapia, neutropenia prolongada, hipogamaglobulinemia e imunossupressão adicional causada pelo manejo de complicações inflamatórias^{19,23}. As infecções podem ser bacterianas, fúngicas ou virais e seu manejo adequado é essencial para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes²⁴.

A Unidade de Terapia Intensiva (UTI) desempenha um papel essencial no manejo de pacientes com complicações graves após a terapia com CAR-T e ACBs, especialmente na gestão de condições como a CRS e a ICANS grau 3 e 4^{18,19}. A monitorização intensiva e a terapia de suporte orgânico, associada ao tratamento

hematológico específico, são cruciais para o controle e reversão dos efeitos adversos e melhora dos desfechos associados^{18,19,21}.

O objetivo deste estudo observacional retrospectivo é determinar o perfil dos pacientes que necessitaram de internação em UTI após receberem imunoterapia para doenças hematológicas no ACCC entre 2022 e 2024, caracterizando também o motivo desta internação, as toxicidades e sua gravidade, as intercorrências associadas e os tratamentos ofertados durante sua estadia em leito intensivo. Por fim, descrever os óbitos totais e entre aqueles pacientes que necessitaram de internação em UTI após terapia com CAR-T ou biespecíficos.

JUSTIFICATIVA

A literatura a respeito das imunoterapias em contexto de internação em leito intensivo é escassa, especialmente no caso dos ACBs. Em âmbito nacional, não existem estudos relevantes sobre o tema, ressaltando a necessidade da condução deste estudo. Compreender as particularidades da nossa população é fundamental para condução adequada dos efeitos adversos e otimização dos desfechos obtidos, justificando assim a relevância deste estudo.

HIPÓTESE

Pacientes tratados com imunoterapia que evoluem com complicações grau 3 e 4 apresentam piores desfechos quando comparados a pacientes que não tiveram complicações graves.

OBJETIVOS

- **Objetivo primário:** Determinar características clínicas, tratamentos ofertados e desfechos dos pacientes onco-hematológicos que desenvolveram efeitos adversos graves com necessidade de internação em terapia intensiva

secundários ao tratamento com CAR-T ou biespecíficos no ACCC entre 2022 e 2024.

- **Objetivo secundário:**

- o Determinar potenciais características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas que possam estar associadas à incidência e ao grau das toxicidades nos pacientes onco-hematológicos submetidos ao tratamento com CAR-T ou biespecíficos no ACCC entre 2022 e 2024.
- o Descrever os óbitos totais e entre aqueles pacientes que necessitaram de internação em UTI após terapia com CAR-T ou biespecíficos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo do tipo coorte observacional retrospectivo com análise de prontuário eletrônico, banco de dados do departamento de onco-hematologia e banco de dados da equipe de terapia intensiva do ACCC.

- **População e amostra:** Indivíduos acompanhados no ACCC com diagnóstico de doenças onco-hematológicas, submetidos a novas imunoterapias aprovadas pela ANVISA de 2022 até o presente momento. Amostra de 33 pacientes.
- **CrITÉRIOS de inclusão:** Serão incluídos pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, portadores de neoplasia hematológica, entre elas Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), Linfomas de Grandes Células B (LGCB) ou Folicular (LF) e Mieloma Múltiplo (MM), que receberam CAR-T cell ou Biespecífico como tratamento.
- **CrITÉRIOS de exclusão:** pacientes submetidos a imunoterapias pertencentes a ensaios clínicos em andamento.
- **Variáveis e definições:**

- o Variáveis demográficas, como idade, sexo, peso e altura
 - o Comorbidades (Charlson Comorbidity Index)
 - o ECOG performance status
 - o Doença hematológica
 - o Imunoterapia administrada e número de doses
 - o Efeitos adversos e tempo de surgimento após administração
 - o Tempo de duração dos sintomas
 - o Gravidade dos efeitos adversos
 - o Terapias aplicadas, como tocilizumab, anakinra e corticoide
 - o Critério de admissão em UTI pelo Conselho Federal de Medicina (CFM)
 - o Simplified Acute Physiology Score III (SAPS III)
 - o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score
 - o Glasgow admissão
 - o Tempo de internação em UTI
 - o Tempo de internação hospitalar
 - o Necessidade de ventilação mecânica invasiva
 - o Uso de droga vasoativa
 - o Lesão renal aguda, necessidade de Diálise
 - o Infecção (Classificamos as infecções em clinicamente documentadas (ICD) e microbiologicamente documentadas (IMD) como a seguir:
 Infecção clinicamente documentada (ICD): São aquelas definidas a partir de sinais e sintomas e/ou exames de imagem e do julgamento clínico e que receberam tratamento específico. Infecção microbiologicamente documentada (IMD): São aquelas definidas a partir de sinais e sintomas e/ou exames de imagem e do julgamento clínico e com resultado microbiológico confirmado e que receberam tratamento específico) e uso de antimicrobianos
 - o Óbitos em UTI e intra-hospitalar
- **Análise estatística:** A análise descritiva das variáveis de interesse foi utilizada para caracterizar a amostra. Foram apresentadas as distribuições de frequência

absoluta (n) e relativa (%) para as variáveis qualitativas e as principais medidas resumo para as variáveis quantitativas tais como a média, mediana, valores mínimo e máximo.

A análise bidimensional de associação entre as variáveis foi realizada através dos testes qui-quadrado e teste exato de Fisher. Para dados não paramétricos, a comparação entre os grupos foi realizada pelos testes de Mann-Whitney e de Friedman, após teste de correção da normalidade.

Para análise simples e múltipla foi realizada regressão logística por stepwise regression, utilizando o teste de Hosmer e Lemeshow.

O nível de significância adotado foi igual a 5% em todos os testes do estudo. As análises estatísticas foram realizadas por meio do software SPSS® versão 29.

- **Aspectos éticos:**

- **Riscos:** não houve previsibilidade de danos imediatos ou posteriores aos participantes incluídos nesta pesquisa, considerando o caráter retrospectivo observacional, baseado na análise de variáveis categóricas e medidas numéricas obtidas através de banco de dados, sistema laboratorial e prontuários. Existe o risco, não intencional, de vazamento de informações relativas ao histórico médico e prontuário do participante de pesquisa. Os pesquisadores deste estudo se comprometem a cuidar das informações de forma segura, para minimizar esse risco.
- **Benefícios:** não houve benefícios diretos ou indiretos aos participantes da pesquisa. No entanto, as informações produzidas neste estudo podem ajudar no avanço no conhecimento sobre o tema.
- **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE):** Foi solicitado ao Comitê de Ética da instituição a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os casos de óbito e perda de segmento, por se

tratar de um estudo de caráter observacional, sem nenhum impacto na conduta ou no desfecho clínico do paciente.

Para os pacientes vivos e em seguimento no hospital, foi solicitado a dispensa do TCLE, visto que esses pacientes foram selecionados a partir de bancos de dados dos projetos realizados previamente na instituição. Os pacientes CAR-T cell serão selecionados do projeto intitulado: “Determinação do papel da análise integrativa ômica na reconstituição imune com os desfechos clínicos após alo-TCH e na terapia celular” (CAAE: 65750722.3.0000.5432) já inserido na plataforma REDCAP, cujos dados são devidamente anonimizados. Este projeto tem como critério de inclusão pacientes submetidos a terapia com células CAR-T ou CAR-NK, e o seu objetivo é avaliar a incidência de recuperação imunológica deficiente e sua correlação com desfechos clínicos após terapia celular.

Os pacientes que receberam biespecífico como tratamento foram selecionados a partir do projeto intitulado: “Determinação do perfil das toxicidades após o uso de anticorpos biespecíficos em pacientes com Mieloma Múltiplo: dados de vida real através de colaboração entre centros brasileiros e americanos.” (CAAE: 81815024.2.0000.5432), cujo dados foram incluídos na plataforma REDCAP, e foram devidamente anonimizados. Este projeto tem como critério de inclusão pacientes com Mieloma Múltiplo que receberam tratamento com anticorpo biespecífico, e o seu objetivo é determinação de preditores de evento:– CRS grau 2/ ICANS / Infecção com necessidade de antibiótico endovenoso.

O REDCap é uma plataforma online para a coleta e o armazenamento de dados criada pela Universidade de Vanderbilt em 2004. O sistema assegurará a anonimização do paciente, assim como a segurança e a confidencialidade dos dados, de acordo com a legislação local sobre uso e tratamento de dados pessoais (Lei n.º 13.709 / 2018 - Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais - LGPD).

- **Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa:** Aprovado em 05 de novembro de 2024. Houve dispensa do TCLE. Número do parecer: 7.206.639. CAAE: 84138324.0.0000.5432.

RESULTADOS

Foram coletadas informações de 33 pacientes onco-hematológicos submetidos à imunoterapia entre 01 de fevereiro de 2023 e 31 de outubro de 2024. Quatorze (42%) indivíduos receberam terapia com células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T) e dezenove (58%) receberam anticorpos monoclonais biespecíficos (ACBs). As tabelas 1, 2 e 3 apresentam informações sobre os perfis demográficos, efeitos adversos e desfechos clínicos em ambos os grupos.

Entre os pacientes do grupo CAR-T, a maioria era do sexo masculino (57%), com idade média de 52 anos, IMC médio de 22,52 Kg/m² e 93% deles tinha pouca ou nenhuma limitação funcional (ECOG entre 0 e 1). O subtipo de doença onco-hematológica mais comum foi o Linfoma de Grandes Células B (12 indivíduos, 86%), seguido pela Leucemia Linfoblástica Aguda (02, 14%). O produto tisagenlecleucel foi administrado em 13 (93%) destes indivíduos e o axicabtagene em apenas 1 deles. As comorbidades mais prevalentes nesta população foram tabagismo atual ou prévio (21%) e hipertensão (14%), conforme apresentado na tabela 1. Os pacientes tratados com ACBs, conforme apresentado na mesma tabela, tem um perfil demográfico distinto, com 10 (53%) homens, idade média de 61 anos e IMC médio de 26,58 Kg/m². Entre eles, 68% tinham ECOG 0 ou 1, sendo o mieloma múltiplo o diagnóstico mais frequente (15 indivíduos, 79%). O anticorpo monoclonal mais utilizado foi o teclistamab, sendo administrado em 11 destes pacientes (58%), seguido pelo talquetamab (4 indivíduos, 21%). As comorbidades mais prevalentes incluíram: hipertensão (42%), doença renal crônica (não dialítica 32%; e dialítica 10%), hipotireoidismo (26%) e tromboembolismo venoso (TVP, TEP ou TVC 26%).

A Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS), de acordo com a tabela 2, foi um efeito adverso comum entre os pacientes de ambos os grupos. Apenas 18 dos 19 pacientes submetidos à ACBs foram incluídos nas análises dos efeitos adversos. Isto

porque 1 indivíduo teve o escalonamento de dose adiado por complicações infecciosas. Dos que receberam CAR-T, 13 (93%) desenvolveram CRS, 10 deles (77%) grau 1 ou 2. CRS grau 3 acometeu apenas 3 pacientes (23%). Em média, os sintomas de CRS se iniciaram 2,54 dias após a administração da imunoterapia e tiveram uma duração média de 3,46 dias. No grupo ACBs, 14 indivíduos (78%) apresentaram CRS, 11 deles CRS grau 1 ou 2 (78%). Os sintomas de CRS se iniciaram em média 4,79 dias após a infusão da primeira dose de ACBs, com duração média de 2,07 dias.

A Neurotoxicidade Associada a células Imunes Efetoras (ICANS) foi um efeito adverso menos comum, acometendo 04 (29%) dos pacientes do grupo CAR-T. Entre eles, 50% tiveram ICANS grau 1 ou 2, e 50% grau 3 ou 4. Os sintomas se iniciaram em média 9,75 dias após a infusão linfocitária e tiveram duração média de 8,25 dias. No grupo dos ACBs, quatro indivíduos (22%) tiveram ICANS, 50% deles grau 1 e a outra metade grau 2. Início dos sintomas 8,75 dias após receberem a primeira dose de biespecífico, com resolução dos sintomas em média em 1,75 dias. Como descrito na tabela 2, o manejo da CRS ou ICANS incluiu a administração de tocilizumab em 79% dos casos, bem como corticóide em 57% e anakinra em 7% entre os pacientes submetidos à imunoterapia com CAR-T. Nos que receberam biespecíficos, tocilizumab foi administrado em 33% e corticoide em 28% dos pacientes.

Infecções foram comuns até o D+30 da infusão das imunoterapias. No grupo CAR-T, 7 indivíduos (50%) tiveram infecção documentada, 86% delas, bacterianas. Após o D+30, a incidência de infecções foi menor, acometendo apenas 4 indivíduos (29%). No grupo ACBs, 10 pacientes (56%) apresentaram alguma infecção, 70% delas bacterianas. Infecções foram mais prevalentes nestes indivíduos após o D+30, período em que 15 indivíduos (83%) tiveram infecções.

Em relação à internação, 9 pacientes (64%) do grupo CAR-T e 6 (33%) do grupo ACBs necessitaram de terapia intensiva, com tempos médios de internação de 5,78 e 12,56 dias, respectivamente. No primeiro grupo, no momento da admissão da UTI, 4 dos indivíduos (44%), necessitavam de intervenções de suporte à vida (critério de admissão CFM 1). Os 56% restantes necessitavam de monitorização intensiva, pelo alto risco de precisar de intervenção imediata (CFM 2). Este grupo apresentava um SAPS III (Simplified Acute Physiology Score III) médio de 60,44 pontos (mortalidade

intra-hospitalar estimada em 35%), SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment Score) médio de 4,55 (mortalidade em UTI predita <33%) e Glasgow médio de 14,33. Ao longo da internação em terapia intensiva, 02 deles (25%) necessitaram de intubação orotraqueal (tempo médio de ventilação mecânica 17 dias), 08 (55%) necessitaram de droga vasoativa e apenas 01 deles evoluiu com lesão renal e necessidade de suporte dialítico. Um terço deles (3) evoluiu para óbito na UTI (33%). Mortalidade intra-hospitalar de 21% (03 pacientes) e, ao final do período de análise deste estudo, 7 dos indivíduos submetidos a imunoterapia com CAR-T (50%) evoluíram para óbito.

No grupo dos ACBs dos 06 pacientes que foram internados em UTI, 05 deles (83%) tinham critério de admissão CFM 2. O SAPS III médio de 68 pontos (mortalidade intra-hospitalar estimada em 52,5%), SOFA score médio de 5,33 (mortalidade em UTI predita <33%) e glasgow médio na admissão de 14,66. Apenas 1 dos indivíduos (17%) foi submetido à intubação orotraqueal, com tempo de ventilação mecânica de 2 dias. Os 2 pacientes que dialisaram na UTI eram pacientes com doença renal crônica já previamente dialíticos. Três pacientes (50%) fizeram uso de DVA. Em média, estes pacientes permaneceram em UTI por 2 dias e apenas 1 paciente evoluiu para óbito no setor, conforme apresentado na tabela 3. A mortalidade intra-hospitalar foi de 11% (02 pacientes) e, ao final desta análise, 5 (28%) indivíduos foram a óbito.

A tabela 4 caracteriza o grupo de indivíduos que necessitou de internação em UTI após a administração das imunoterapias e os compara àqueles que não foram internados na unidade. Em uma análise simples, pacientes que apresentaram CRS ou ICANS que necessitaram do manejo medicamentoso com tocilizumabe ou corticoide tendem à requerer tratamento intensivo, no entanto, esta informação não se confirmou na análise multivariada (tabela 5). Não foi possível identificar fatores estatisticamente significativos relacionados à internação em UTI ou relacionados com maior mortalidade.

DISCUSSÃO

Entre os pacientes submetidos a CAR-T, 64% necessitou de internação em UTI, principalmente devido a complicações como CRS e ICANS. Essa taxa é superior aos 27%

a 35% descritos na literatura, o que pode, em parte, ser explicado por políticas institucionais que priorizam a admissão para vigilância de complicações grau 1-2, com o objetivo de prevenir a progressão para quadros mais graves. Em geral, estas situações são manejadas fora do ambiente intensivo. Desta forma, mais da metade dos pacientes admitidos não necessitava de suporte orgânico invasivo no momento da admissão (critério CFM 2). Isso contrasta com estudos como o de Le Cacheux et al., nos quais a maioria dos pacientes necessitou de intervenções invasivas, como uso de vasopressores e ventilação mecânica, já no momento da admissão. Ao longo da internação, o uso de drogas vasoativas foi o suporte mais frequente, enquanto apenas um quarto precisou de ventilação mecânica invasiva, e a necessidade de suporte dialítico foi infrequente. A mortalidade na UTI foi de 33%, consistente com as previsões do SOFA score, mas superior aos 5% a 10% relatados em outros estudos. A mortalidade intra-hospitalar de 21% foi consistente com as previsões do SAPS III (35%), porém maior que os 5% descritos na literatura. Esses dados refletem a gravidade das complicações nesse grupo e a importância de intervenções precoces para melhorar os desfechos.

No grupo de pacientes que receberam ACBs, apenas 33% necessitaram de internação em UTI, refletindo a menor gravidade das toxicidades associadas a essa terapia. Mais de 80% dos pacientes foram admitidos para vigilância, sem necessidade inicial de suporte invasivo. Estes foram ofertados com menos frequência que no grupo anterior. Metade necessitou de droga vasoativa, mas apenas um indivíduo foi intubado e os dois pacientes que dialisaram eram doentes renais crônicos já previamente dialíticos. A mortalidade na UTI foi de 17% (SOFA exprimia uma mortalidade estimada < 33% na UTI), e a intra-hospitalar de 11%, inferior ao grupo CAR-T, apesar de o SAPS III médio estimar uma mortalidade intra-hospitalar de 52%. Esses achados destacam tanto a eficácia do manejo menos intensivo nesse grupo quanto a necessidade de estudos mais robustos, dado o limitado volume de dados disponíveis sobre ACBs. Há pouca literatura disponível analisando o uso desta imunoterapia e o manejo de suas intercorrências em terapia intensiva. Além disso, os dados reforçam a importância de protocolos claros para o manejo de toxicidades grau 1-2, otimizando os recursos da UTI e minimizando os riscos para os pacientes.

Os desfechos clínicos, tanto no grupo CAR-T quanto no grupo ACBs, foram influenciados por intervenções precoces e pela abordagem multidisciplinar no ambiente de UTI. O uso de tocilizumab e corticoides foi fundamental no manejo das toxicidades imunomediadas, sendo o tocilizumab administrado em 79% dos casos de CRS no grupo CAR-T e em 33% no grupo ACBs. A duração mais curta dos sintomas de CRS no grupo ACBs (2,07 dias versus 3,46 dias no grupo CAR-T) pode refletir não apenas a menor gravidade das toxicidades, mas também a eficácia do manejo menos intensivo nessa população. O uso do anakinra foi limitado a um pequeno número de pacientes, indicando que, embora terapias adicionais estejam disponíveis, elas são reservadas para casos graves ou refratários.

Um ponto de destaque é a ausência de fatores preditivos claros para a necessidade de internação na UTI. Embora a presença de CRS ou ICANS e o uso de tocilizumab e corticoides estivessem associados a internações mais frequentes na análise univariada, essas associações não se mantiveram na análise multivariada. Isso sugere que a gravidade das toxicidades é multifatorial, provavelmente influenciada por características individuais, como tipo de terapia, carga tumoral e comorbidades. Essa complexidade reforça a necessidade de estudos futuros para identificar biomarcadores clínicos ou laboratoriais capazes de orientar o manejo precoce de toxicidades graves.

Por fim, as limitações deste estudo incluem o tamanho reduzido da amostra e o desenho retrospectivo, que podem ter influenciado a capacidade de identificar associações estatisticamente significativas. A política institucional de admissão ampla para vigilância pode ter contribuído para o aumento da taxa de internação, particularmente no grupo CAR-T, mas também pode ter prevenido desfechos mais graves. Além disso, as características únicas da população brasileira, incluindo fatores epidemiológicos e de acesso a tratamentos, devem ser consideradas ao interpretar os resultados. Esses aspectos reforçam a importância de estudos prospectivos e colaborativos para aprofundar o entendimento sobre o manejo de imunoterapias em diferentes cenários clínicos.

CONCLUSÃO

As terapias com CAR-T e ACBs representam avanços revolucionários no tratamento de doenças onco-hematológicas, mas seu uso ainda está associado a desafios significativos, especialmente no manejo de toxicidades graves que frequentemente requerem cuidados intensivos. Este estudo, apesar de incluir um número limitado de pacientes, reforça a importância de uma abordagem multidisciplinar e de vigilância intensiva para prevenir complicações mais graves e melhorar os desfechos clínicos. Contudo, a escassez de dados e a relativa novidade dessas terapias tornam essencial a realização de avaliações contínuas e estudos prospectivos, com foco na identificação de preditores confiáveis de desfechos e no desenvolvimento de estratégias mais eficazes de manejo. A integração de novos conhecimentos pode contribuir não apenas para otimizar os resultados clínicos, mas também para orientar decisões terapêuticas, tornando essas inovações acessíveis e seguras para um número maior de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 8(Suppl 8):viii6-9. (In eng). DOI: 10.1093/annonc/mds256.
2. Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol* 2019;94(S1):S3-s9. (In eng). DOI: 10.1002/ajh.25418.
3. Cliff ERS, Kelkar AH, Russler-Germain DA, et al. High Cost of Chimeric Antigen Receptor T-Cells: Challenges and Solutions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2023;43:e397912. (In eng). DOI: 10.1200/edbk_397912.
4. Lin Y, Martin TG, Usmani SZ, et al. CARTITUDE-1 final results: Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(16_suppl):8009-8009. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8009.

5. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023;389(4):335-347. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2303379.
6. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, 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.
7. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28(2):325-332. DOI: 10.1038/s41591-021-01622-0.
8. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, 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.
9. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, 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.
10. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):640-654. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133.
11. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(1):91-103. (In eng). DOI: 10.1016/s1470-2045(21)00591-x.
12. van de Donk N, Chari A, Mateos MV. Mechanisms of resistance against T-cell engaging bispecific antibodies in multiple myeloma: implications for novel treatment strategies. *Lancet Haematol* 2024;11(9):e693-e707. (In eng). DOI: 10.1016/s2352-3026(24)00186-8.
13. Moreau P, Van De Donk NWJC, Delforge M, et al. Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Current Treatments in Real-World Clinical Practice in the Prospective LocoMMotion Study in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Advances in Therapy* 2023;40(5):2412-2425. DOI: 10.1007/s12325-023-02480-7.

14. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022;387(24):2232-2244. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2204591.
15. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 2023;29(9):2259-2267. (In eng). DOI: 10.1038/s41591-023-02528-9.
16. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(12):2238-2247. DOI: 10.1200/JCO.22.01725.
17. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(9):836-847. DOI: 10.1056/NEJMoa1609783.
18. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625-638. (In eng). DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
19. Jain MD, Smith M, Shah NN. How I treat refractory CRS and ICANS after CAR T-cell therapy. *Blood* 2023;141(20):2430-2442. DOI: 10.1182/blood.2022017414.
20. Yan Z, Zhang H, Cao J, et al. Characteristics and Risk Factors of Cytokine Release Syndrome in Chimeric Antigen Receptor T Cell Treatment. *Front Immunol* 2021;12:611366. (In eng). DOI: 10.3389/fimmu.2021.611366.
21. Le Cacheux C, Couturier A, Sortais C, et al. Features and outcomes of patients admitted to the ICU for chimeric antigen receptor T cell-related toxicity: a French multicentre cohort. *Ann Intensive Care* 2024;14(1):20. DOI: 10.1186/s13613-024-01247-9.
22. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2022;22(2):85-96. (In eng). DOI: 10.1038/s41577-021-00547-6.
23. Jain T, Olson TS, Locke FL. How I treat cytopenias after CAR T-cell therapy. *Blood* 2023;141(20):2460-2469. DOI: 10.1182/blood.2022017415.

24. Rejeski K, Perez A, Sesques P, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2021;138(24):2499-2513. (In eng). DOI: 10.1182/blood.2020010543.
25. Rejeski K, Hansen DK, Bansal R, et al. The CAR-HEMATOTOX score as a prognostic model of toxicity and response in patients receiving BCMA-directed CAR-T for relapsed/refractory multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2023;16(1):88. DOI: 10.1186/s13045-023-01465-x.

APÊNDICE

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos 33 pacientes submetidos a terapias imunes no AC Camargo Cancer Center no período de 01 de fevereiro de 2023 e 31 de outubro de 2024. Dados subdivididos entre CAR-T e Biespecíficos.				
	TOTAL	CAR-T	ACBs	P valor
N (%)	33 (100)	14 (42)	19 (58)	
Doença de base				
LGCB	15 (45)	12 (86)	03 (16)	0,120
MM	15 (45)	-	15 (79)	0,046
LLA	03 (10)	02 (14)	01 (5)	0,301
Imunoterapia				
Tisagenlecleucel	13 (39)	13 (93)	-	0,446
Axicabtagene	01 (3)	01 (7)	-	
Teclistamab	11 (33)	-	11 (58)	
Talquetamab	04 (12)	-	04 (21)	
Epcoritamab	03 (9)	-	03 (16)	
Blinatumumab	01 (3)	-	01 (5)	
Sexo				
Feminino	15 (45)	06 (43)	09 (47)	1,00
Masculino	18 (55)	08 (57)	10 (53)	
Idade em anos				
Média	57 ± 18	52 ± 20	61 ± 16	0,364
(Mínimo e Máximo)	(24-78)	(25-77)	(24-78)	
Mediana	65	58	67	
IMC em Kg/m²				
Média	24,86 ± 4,41	22,52 ± 3,5	26,58 ± 4,29	0,107
(Mínimo e Máximo)	(13,67-36,13)	(13,67-28,4)	(20,01-36,13)	
Mediana	24,56	22,95	26,35	
ECOG				
ECOG 0-1	26 (79)	13 (93)	13 (68)	0,190
ECOG 2	04 (12)	01 (7)	03 (16)	
ECOG 3-4	03 (9)	-	03 (16)	
Comorbidades				

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos 33 pacientes submetidos a terapias imunes no AC Camargo Cancer Center no período de 01 de fevereiro de 2023 e 31 de outubro de 2024. Dados subdivididos entre CAR-T e Biespecíficos.

HAS	10 (30)	02 (14)	08 (42)	0,131
Cardiopatía/Coronariopatía	02 (6)	-	02 (10)	0,496
Diabetes Mellitus	03 (9)	01 (7)	02 (10)	1,00
Hipotireoidismo	05 (15)	-	05 (26)	0,057
Dislipidemia	04 (12)	01 (7)	03 (16)	0,620
Tromboembolismo venoso	05 (15)	-	05 (26)	0,057
Doença Pulmonar Crônica	03 (9)	01 (7)	02 (10)	1,00
Obesidade	03 (9)	-	03 (16)	1,00
Arritmias	02 (6)	01 (7)	01 (5)	1,00
Etilismo	-	-	-	-
Tabagismo	06 (18)	03 (21)	03 (16)	1,00
Doença auto-imune	01 (3)	-	01 (5)	1,00
DRC não dialítico	07 (21)	01 (7)	06 (32)	0,078
DRC dialítico	02 (6)	-	02 (10)	
Outra doença oncológica	02 (6)	-	02 (10)	0,496

CAR-T= Células T Receptoras de Antígenos Quiméricos; ACBs= Anticorpos Monoclonais Biespecíficos; LGCB = Linfoma de grandes células B; MM= Mieloma Múltiplo; LLA= Leucemia Linfoblástica Aguda; IMC = Índice de Massa corpórea; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica; DRC= Doença renal Crônica.

Tabela 2. Efeitos Adversos associados às terapias imunes e tratamentos administrados em 32 pacientes no AC Camargo Cancer Center no período de 01 de fevereiro de 2023 e 31 de outubro de 2024. Dados subdivididos entre CAR-T e Biespecíficos.

EFEITOS ADVERSOS	TOTAL	CAR-T	ACBs	P valor
N (%)	32 (100)	14 (44)	18 (56)	
CRS	27 (84)	13 (93)	14 (78)	0,041
Grau 1	13 (48)	03 (23)	10 (71)	
Grau 2	08 (30)	07 (54)	01 (7)	
Grau 3	06 (22)	03 (23)	03 (21)	
Grau 4	-	-	-	
Tempo entre administração da imunoterapia e início dos sintomas de CRS em dias				0,354
Média	3,4 ± 4,06	2,54 ± 2,47	4,79 ± 4,98	
(Mínimo e Máximo)	(0-16)	(0-10)	(1-16)	
Mediana	3	2	3	
Tempo de duração dos sintomas de CRS em dias				0,126
Média	2,74 ± 2,16	3,46 ± 2,47	2,07 ± 1,64	
(Mínimo e Máximo)	(0-8)	(0-8)	(0-5)	
Mediana	2	3	2	
ICANS	08 (25)	04 (29)	04 (22)	0,021
Grau 1	03 (37)	01 (25)	02 (50)	
Grau 2	03 (37)	01 (25)	02 (50)	
Grau 3	01 (12)	01 (25)	-	
Grau 4	01 (12)	01 (25)	-	
Tempo entre administração da imunoterapia e início dos sintomas de ICANS em dias				0,236
Média	9,25 ± 8,17	9,75 ± 10,84	8,75 ± 6,13	

(Mínimo e Máximo) Mediana	(3-26) 4,5	(4-26) 4,5	(3-15) 8,5	
Tempo de duração dos sintomas de ICANS em dias Média (Mínimo e Máximo) Mediana	5 ± 8,25 (0-25) 2	8,25 ± 11,3 (1-25) 3,5	1,75 ± 1,71 (0-4) 1,5	0,250
Necessidade de tocilizumab	17 (53)	11 (79)	06 (33)	0,014
Necessidade de corticóide	13 (41)	08 (57)	05 (28)	0,009
Necessidade de Anakinra	01 (3)	01 (7)	-	0,424
Tempo de internação em dias Média (Mínimo e Máximo) Mediana	15,3 ± 11,43 (0-40) 11,5	18,43 ± 13,17 (10-55) 13,5	12,56 ± 9,23 (0-40) 9,5	0,239
Infecção até D+30 Bacteriana Viral Fúngica Protozoário	17 (53) 13 (76) 05 (29) 07 (41) 01 (6)	07 (50) 06 (86) 02 (28) 03 (43) 01 (14)	10 (56) 07 (70) 03 (30) 04 (40) -	0,731
Infecção após D+30 Bacteriana Viral Fúngica Protozoário	19 (59) 14 (74) 11 (58) 04 (21) -	04 (29) 03 (75) 01 (25) - -	15 (83) 11 (73) 10 (67) 04 (27) -	0,952
Óbito na internação	05 (16)	03 (21)	02(11)	0,277
Óbito até 31/10/24	12 (37)	07 (50)	05 (28)	0,291
CAR-T= Células T Receptoras de Antígenos Quiméricos; ACBs= Anticorpos Monoclonais Biespecíficos; CRS= Síndrome de Liberação de Citocinas; ICANS= Neurotoxicidade Associada a Células Imunes Efetoras.				

Tabela 3. Características à admissão, suportes intensivos ofertados, tempo de internação e mortalidade entre os 15 pacientes submetidos a terapias imunes que necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva entre 01 de fevereiro de 2023 e 31 de outubro de 2024. Dados subdivididos entre CAR-T e Biespecíficos.

	TOTAL	CAR-T	ACBs	P valor
N (%)	15 (47)	9 (64)	6 (33)	
Critério de Admissão UTI CFM 1 CFM 2	05 (33) 10 (67)	04 (44) 05 (56)	01 (17) 05 (83)	0,580
SAPS III Média (Mínimo e Máximo) Mediana	63,47 ± 9,05 (48-79) 64	60,44 ± 6,42 (52-71) 59	68 ± 11,05 (48-79) 71,5	0,136
SOFA Admissão Média Mediana	4,86 4	4,55 3	5,33 5	0,492

Tabela 3. Características à admissão, suportes intensivos ofertados, tempo de internação e mortalidade entre os 15 pacientes submetidos a terapias imunes que necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva entre 01 de fevereiro de 2023 e 31 de outubro de 2024. Dados subdivididos entre CAR-T e Biespecíficos.

Glasgow Admissão Média Mediana	14,46 15	14,33 15	14,66 15	0,446
Ventilação Mecânica Invasiva	03 (20)	02 (25)	01 (17)	1,00
Tempo de Ventilação Mecânica em dias Média (Mínimo e Máximo) Mediana	12 ± 11 (02-24) 9	17 ± 11 (09-24) 17	02 (02) 02	1,00
Droga Vasoativa	08 (53)	05 (55)	03 (50)	0,655
Suporte Dialítico	03 (20)	01 (11)	02 (33)*	0,569
Tempo de internação em UTI em dias Média (Mínimo e Máximo) Mediana	4,27 ± 6,61 (0-25) 2	5,78 ± 08,3 (0-25) 2	2 ± 1,26 (0-3) 2,5	1,00
Mortalidade UTI	04 (27)	03 (33)	01 (17)	0,604

CAR-T= Células T Receptoras de Antígenos Quiméricos; ACBs= Anticorpos Monoclonais Biespecíficos; CFM 1= Conselho Federal de Medicina 1 (Pacientes que necessitam de intervenções de suporte à vida, com alta probabilidade de recuperação e sem nenhuma limitação de suporte terapêutico); CFM 2= Conselho Federal de Medicina 1 (Pacientes que necessitam de monitorização intensiva, pelo alto risco de precisarem de intervenção imediata, e sem nenhuma limitação de suporte terapêutico); SAPS III= Simplified Acute Physiology Score III; SOFA= Sequential Organ Failure Assessment Score; UTI= Unidade de Terapia Intensiva.

Tabela 4. Características demográficas e clínicas dos 15 pacientes que necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva comparadas às características dos 17 pacientes que não necessitam da internação em UTI após administração de suas terapias imunes no período de 01 de fevereiro de 2023 e 31 de outubro de 2024 no AC Camargo Cancer Center.

	NÃO UTI	UTI	P valor
N (%)	17 (53)	15 (47)	
SEXO Masculino Feminino	10 (56) 7 (50)	8 (44) 7 (50)	1,00
Idade em anos Média (Mínimo e Máximo) Mediana	58 ± 19 (24-78) 67	55 ± 18 (25-77) 62	0,370
IMC em Kg/m² Média (Mínimo e Máximo) Mediana	25,85 ± 4,56 (20,01-36,13) 24,69	23,62 ± 4,21 (13,67-31,35) 23,14	0,246
ECOG			0,743

Tabela 4. Características demográficas e clínicas dos 15 pacientes que necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva comparadas às características dos 17 pacientes que não necessitam da internação em UTI após administração de suas terapias imunes no período de 01 de fevereiro de 2023 e 31 de outubro de 2024 no AC Camargo Cancer Center.

0-1 2 3-4	15 (58) 1 (25) 1 (50)	11 (42) 3 (75%) 1 (50)	
Charlson 0 2 4 5 6 8	4 (80) 8 (47) 1 (33) 3 (60) 1 (100) -	1 (20) 9 (53) 2 (67) 2 (40) - 1 (100)	0,509
Hipertensão	6 (60)	4 (40)	0,712
Cardiopatía / Coronariopatía	-	2 (100)	0,212
Diabetes Mellitus	-	3 (100)	0,092
Hipotireoidismo	3 (60)	2 (40)	1,00
Hiperlipidemia	3 (75)	1 (25)	0,603
Tromboembolismo Venoso	4 (80)	1 (20)	0,338
Doença Pulmonar Crônica	1 (33)	2 (67)	0,589
Obesidade	2 (67)	1 (33)	1,00
Arritmia	2 (100)	-	0,486
Tabagismo	4 (67)	2 (33)	0,659
Outras doenças oncológicas	2 (100)	-	0,486
Doença auto-imune	1 (100)	-	1,00
Doença renal crônica Não dialítico Dialítico	4 (57) -	3 (43) 2 (100)	0,298
Doença de base LDGCB MM LLA	5 (33) 10 (71) 2 (67)	10 (67) 4 (29) 1 (33)	0,107
Imunoterapia CAR-T Biespecífico	5 (36) 12 (67)	9 (64) 6 (33)	0,153
Imunoterapia Tisagenlecleucel Axicabtagene Teclistamab Talquetamab Epcoritamab Blinatumumab	5 (38) - 9 (75) 2 (67) 1 (33) 1 (100)	8 (62) 1 (100) 3 (25) 1 (33) 2 (67) -	0,466

Tabela 4. Características demográficas e clínicas dos 15 pacientes que necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva comparadas às características dos 17 pacientes que não necessitam da internação em UTI após administração de suas terapias imunes no período de 01 de fevereiro de 2023 e 31 de outubro de 2024 no AC Camargo Cancer Center.

CRS	12 (44)	15 (56)	0,046
CRS Grau 1 Grau 2 Grau 3	10 (77) 2 (25) -	3 (23) 6 (75) 6 (100)	0,001
Tempo entre administração da imunoterapia e início dos sintomas de CRS em dias Média (Mínimo e Máximo) Mediana	3,75 ± 2,67 (1 -10) 3	3,67 ± 5,01 (0 - 16) 2	0,126
ICANS	1 (12)	7 (88)	0,013
ICANS Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4	1 (33) - - -	2 (67) 3 (100) 1 (100) 1 (100)	0,095
Tempo entre administração da imunoterapia e início dos sintomas de ICANS em dias Média (Mínimo e Máximo) Mediana	3 - 3	10,14 ± 8,4 (4-26) 5	0,250
Tocilizumab	3 (18)	14 (82)	0,000
Corticóide	2 (15)	11 (85)	0,001
Anakinra	-	1 (100)	0,469

CAR-T= Células T Receptoras de Antígenos Quiméricos; ACBs= Anticorpos Monoclonais Biespecíficos; LGCB = Linfoma de grandes células B; MM= Mieloma Múltiplo; LLA= Leucemia Linfoblástica Aguda; IMC = Índice de Massa corpórea; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; Charlson= Charlson Comorbidity Index; CRS= Síndrome de Liberação de Citocinas; ICANS= Neurotoxicidade Associada a Células Imunes Efetoras.

Tabela 5. Análise uni e multivariada dos fatores de risco para internação em UTI entre os 32 pacientes que foram submetidos à administração de imunoterapias no período de 01 de fevereiro de 2023 e 31 de outubro de 2024 no AC Camargo Cancer Center.

Variáveis	Análise univariada (IC 95%)	P-valor	Análise multivariada (IC 95%)	P-valor
Idade	1,010 (0,977-1,043)	0,562	1,016 (0,966-1,069)	0,529
IMC	0,906 (0,795-1,034)	0,142	1,511 (0,598-3,968)	0,371
ECOG				
0-1	-	0,5	-	0,759
2	2,140 (0,570-8,034)	0,260	2,989 (0,166-53,83)	0,458
3-4	0,809 (0,098-6,696)	0,844	0,038 (0-#)	0,991
Charlson				
0	-	0,959	0 (-)	0,543
2	0,944 (0,115-7,756)	0,957	0 (0-1,199)	0,055
4	2,114 (0,191-23,36)	0,541	0 (0-5,471)	0,104
5	1,243 (0,113-13,37)	0,859	0 (0-1,365)	0,059
6	0,000	0,989	611,634 (0-#)	0,983
8	1,275 (0,069-23,45)	0,870	0 (0-#)	0,938
Doença de base				
LGCB	-	0,715	- (-)	0,319
MM	0,611 (0,178-2,09)	0,432	0 (-)	0,692
LLA	0,656 (0,081-5,340)	0,694	2783,240 (0,078-98719153,558)	0,138
CAR-T/ACBs	0,580 (0,200-1,683)	0,316	646073,121 (0-#)	0,745
CRS	26,769 (0,037-19580,755)	0,329	292955,806 (0-#)	0,891
ICANS	3,650 (1,212-10,992)	0,021	39,613 (0,540-2904,245)	0,093
Tocilizumabe	12,889 (1,673-99,329)	0,014	3722094,187 (0-#)	0,714
Corticóide	4,853 (1,481-15,9)	0,009	0,328 (0,013-8,541)	0,503

CAR-T= Células T Receptoras de Antígenos Quiméricos; ACBs= Anticorpos Monoclonais Biespecíficos; LGCB = Linfoma de grandes células B; MM= Mieloma Múltiplo; LLA= Leucemia Linfoblástica Aguda; IMC = Índice de Massa corpórea; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group.