

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA  
TERAPIA CELULAR  
ADOTIVA COM RECEPTOR  
DE ANTÍGENO QUIMÉRICO  
NO GLIOBLASTOMA  
RECORRENTE: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA E  
METANÁLISE**

**EFFICACY AND SAFETY OF ADOPTIVE CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR  
CELL THERAPY IN RECURRENT GLIOBLASTOMA: A SYSTEMATIC REVIEW  
AND META-ANALYSIS**

Ciências da Saúde • 24/05/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/779590375](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/779590375)

---

Leandro Maia Leão<sup>1</sup>

Hulda Alves de Araújo Tenório<sup>2</sup>

Ewerton Amorim dos Santos<sup>3</sup>

Raíssa Fernanda Evangelista Pires dos Santos<sup>4</sup>

Gabriel Lopes Madeira Nascimento<sup>5</sup>

Ellen Aline Moya Nicolau Pieper<sup>6</sup>

Ednólia Nobre Lopes de Lima<sup>7</sup>

Ticiane Rosa de Carvalho Costa<sup>8</sup>

Thyara Maia Brandão<sup>9</sup>

Josemir de Almeida Lima<sup>10</sup>

Luciana da Silva Viana<sup>11</sup>

---

## RESUMO

O glioblastoma recorrente é uma neoplasia letal do sistema nervoso central com escassas opções terapêuticas. A imunoterapia adotiva com células CAR surgiu como uma abordagem promissora; contudo, a sua aplicação no parênquima cerebral apresenta desafios singulares. Esta revisão sistemática e metanálise objetivou avaliar a eficácia e segurança da terapia CAR no glioblastoma recorrente. A pesquisa foi realizada na PubMed, Embase, Scopus, Web of Science e Cochrane Library, incluindo ensaios clínicos de Fase 1. Os dados extraídos foram submetidos à Transformação Dupla de Arco-Seno de Freeman-Tukey num modelo de Efeitos Fixos. A análise quantitativa de 12 ensaios revelou uma taxa de resposta objetiva agrupada de 4,06% (IC 95%: 0,13%-13,07%), demonstrando que o escape antigénico e a heterogeneidade tumoral limitam severamente a eficácia terapêutica de construtos de alvo único. Em contrapartida, a elevada imunogenicidade da terapia foi evidenciada pela incidência de 89,08% (IC 95%: 69,07%-99,30%) de toxicidades leves. O principal fator limitante clínico foi a ocorrência de neurotoxicidade grave em 33,76% (IC 95%: 23,50%-44,77%) dos casos, ilustrando o paradoxo da via locorregional: a entrega cerebral direta otimiza a exposição tumoral, mas deflagra inflamação aguda e hipertensão intracraniana num espaço inexpandível. Conclui-se que a intervenção é biologicamente ativa e viável, mas a sua evolução para padrão-ouro exige imperativamente adotar construtos bivalentes ou multivalentes e estratégias mais eficazes para controlar danos inflamatórios estruturais.

**Palavras-chave:** Imunoterapia Celular Adotiva; Terapia por Receptor de Antígeno Quimérico; Glioblastoma.

## ABSTRACT

Recurrent glioblastoma is a lethal neoplasm of the central nervous

system with scarce therapeutic options. Adoptive immunotherapy with CAR cells emerged as a promising approach; however, its application in the cerebral parenchyma presents unique challenges. This systematic review and meta-analysis aimed to evaluate the efficacy and safety of CAR therapy in recurrent glioblastoma. The search was conducted in PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, and Cochrane Library, including Phase I clinical trials. Extracted data were subjected to the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation in a Fixed-Effects model. The quantitative analysis of 12 trials revealed a pooled objective response rate of 4.06% (95% CI: 0.13%-13.07%), demonstrating that antigenic escape and tumor heterogeneity severely limit the therapeutic efficacy of single-target constructs. Conversely, the high immunogenicity of the therapy was evidenced by the 89.08% (95% CI: 69.07%-99.30%) incidence of mild toxicities. The main clinical limitation was the occurrence of severe neurotoxicity in 33.76% (95% CI: 23.50%-44.77%) of cases, illustrating the paradox of the locoregional route: direct cerebral delivery optimizes tumor exposure but triggers acute inflammation and intracranial hypertension in an inexpandable space. We conclude that the intervention is biologically active and feasible, but its evolution to a gold standard imperatively requires adopting bivalent or multivalent constructs and more effective strategies to control structural inflammatory damage.

**Keywords:** Adoptive Cellular Immunotherapy; Chimeric Antigen Receptor Therapy; Glioblastoma.

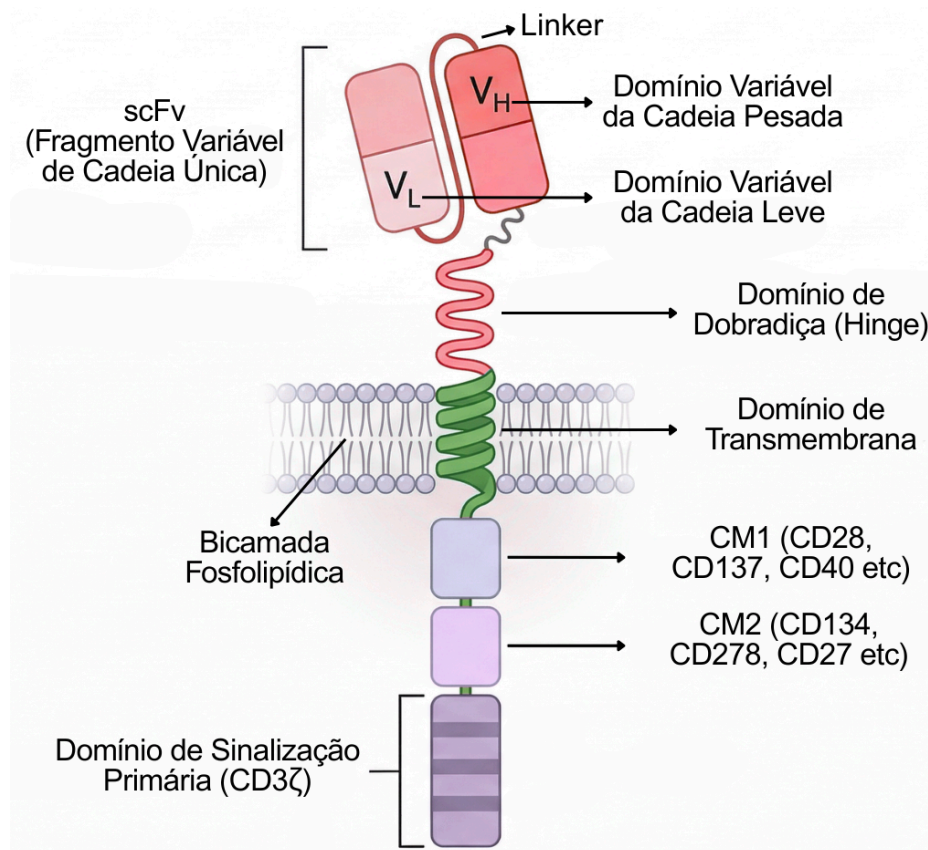
## 1. INTRODUÇÃO

O glioblastoma (*GBM*) representa a neoplasia astrocitária primária mais agressiva e letal do sistema nervoso central em adultos. Apesar do protocolo padrão de tratamento envolver a ressecção cirúrgica

máxima segura seguida de radioquimioterapia concomitante e adjuvante, a recidiva tumoral é virtualmente inevitável. O glioblastoma recorrente (*rGBM*) apresenta um prognóstico sombrio, com sobrevida global mediana inferior a um ano e opções terapêuticas de resgate extremamente limitadas. Nesse cenário de falha das terapias convencionais, a imunoterapia adotiva baseada em células efetoras expressando Receptores de Antígenos Quiméricos (terapias *CAR*, incluindo células T e *Natural Killer*) desponta como uma abordagem promissora, buscando redirecionar o sistema imunológico inato e adaptativo do paciente para reconhecer e erradicar as células tumorais no microambiente do sistema nervoso central.

Para compreender a fundamentação biotecnológica desta abordagem, é imperativo analisar a arquitetura modular desses receptores sintéticos. O *CAR* é uma proteína de fusão transmembranar projetada para conferir especificidade antigênica independente do Complexo Principal de Histocompatibilidade (*MHC*) (Sadelain; Brentjens; Rivière, 2013). Estruturalmente (Figura 1), o receptor é composto por um ectodomínio de reconhecimento (*scFv*), derivado dos domínios variáveis de um anticorpo monoclonal, ancorado à membrana da célula imune por um domínio de dobradiça (*hinge*) e uma porção transmembrana. Estes componentes externos conectam-se aos endodomínios de sinalização intracelular primária (frequentemente o *CD3ζ*) e aos domínios coestimulatórios, que são cruciais para ditar a potência, a proliferação e a persistência da ativação imune *in vivo* (Sadelain; Brentjens; Rivière, 2013; Larson; Maus, 2021).

**Figura 1:** Representação esquemática da estrutura modular de um Receptor de Antígeno Quimérico (*CAR*).



**Fonte:** Autores (2026).

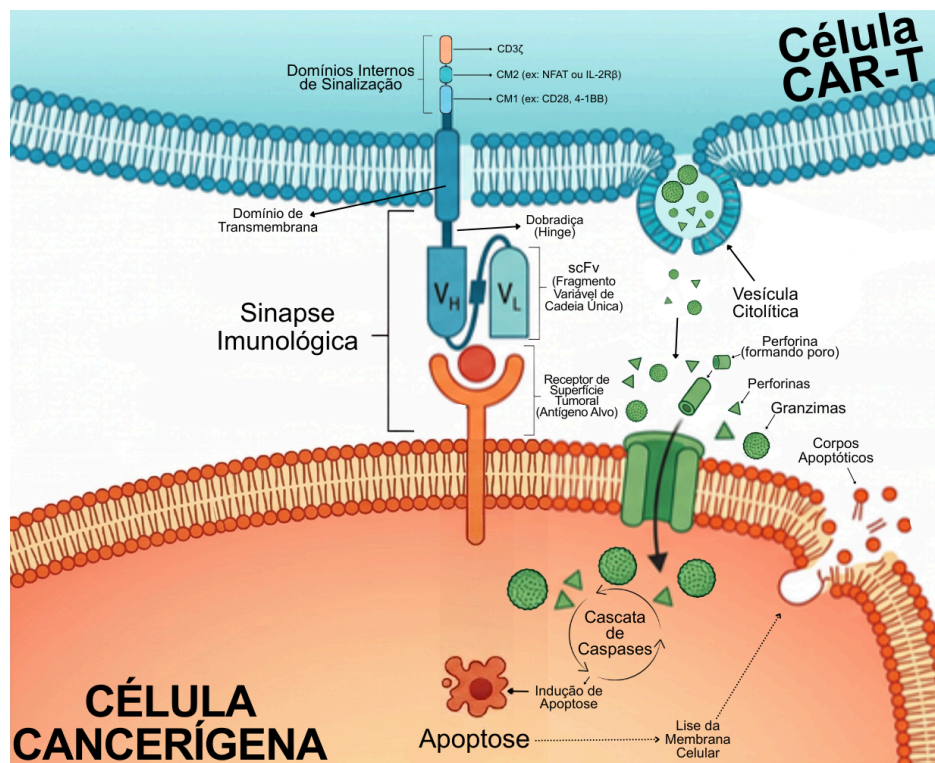
**Legenda:** O diagrama ilustra os domínios estruturais extracelulares, transmembranares e intracelulares que compõem um CAR. A porção extracelular é responsável pelo reconhecimento do antígeno alvo e é constituída pelo Fragmento Variável de Cadeia Única (scFv), o qual é formado pela fusão do Domínio Variável da Cadeia Leve (V<sub>L</sub>) e do Domínio Variável da Cadeia Pesada (V<sub>H</sub>) de um anticorpo monoclonal, interligados por um Peptídeo de Ligação (Linker). O Domínio de Dobradiça (Hinge) atua como uma ponte flexível que conecta o scFv à porção inferior do receptor, otimizando o alcance e a ligação ao antígeno. O Domínio de Transmembrana ancora estavelmente o receptor na bicamada fosfolipídica da membrana da célula CAR. A porção intracelular (endodomínio) é responsável pela ativação celular e inclui módulos de sinalização: as moléculas coestimulatórias CM1 e CM2 (compostas por receptores como CD28, CD137, CD40, CD134 etc.), que fornecem sinais secundários cruciais para a proliferação, sobrevivência e persistência da célula CAR; e o Domínio de Sinalização Primária (CD3 $\zeta$ ), que desencadeia a cascata

inicial de ativação citotóxica após o reconhecimento do antígeno tumoral.

**Nota:** Essa figura foi criada utilizando o *software Gemini v3.1 Pro Advanced*, em 10 de Abril de 2026, o *prompt* de comando completo que foi utilizado para a produção desta figura pode ser encontrado nos apêndices ao final deste artigo.

Uma vez que as células efectoras modificadas pelo *CAR* alcançam a célula cancerígena alvo, o *scFv* se liga firmemente ao antígeno de superfície do tumor, estabelecendo a sinapse imunológica (Figura 2) (Davenport *et al.*, 2018). Esta interação física estável transduz o sinal de ativação para o citosol da célula *CAR*, desencadeando uma vigorosa resposta citotóxica caracterizada pela exocitose polarizada de vesículas contendo *perforinas* e *granzimas* na fenda sináptica (Davenport *et al.*, 2018). A oligomerização das *perforinas* promove a formação de poros na membrana da célula alvo, permitindo a internalização das *granzimas*, as quais ativam a cascata de *caspases* e culminam na indução irreversível de apoptose da célula cancerígena (Larson; Maus, 2021).

**Figura 2:** Esquema Bidimensional da Sinapse Imunológica e Mecanismos Citotóxicos da Imunoterapia *CAR* na Célula Cancerígena.



Fonte: Autores (2026).

**Legenda:** O diagrama ilustra a interação direta e os eventos citotóxicos subsequentes entre uma Célula CAR-T (painel superior) e uma Célula Cancerígena (painel inferior). A formação da sinapse imunológica é iniciada pelo reconhecimento antígeno-específico, onde o scFv (Fragmento Variável de Cadeia Única, composto pelos domínios VH e VL) do receptor quimérico liga-se ao Receptor de Superfície Tumoral (Antígeno Alvo). Esta interação física é mecanicamente suportada pela Dobradiça (hinge) e pelo Domínio de Transmembrana, transduzindo o sinal de ativação para os domínios internos de sinalização (que incluem módulos coestimulatórios como CM1 e CM2/NFAT/IL-2R $\beta$ , além do sinalizador primário CD3 $\zeta$ ). A ativação da célula CAR-T induz a exocitose polarizada de vesículas citolíticas na fenda sináptica. O conteúdo citotóxico liberado atua de forma sinérgica: as perforinas (triângulos verdes) oligomerizam-se na membrana da célula alvo para formar poros transmembranares, permitindo a internalização das granzimas (círculos verdes) no citoplasma tumoral. Uma vez no citosol da célula cancerígena, as granzimas clivam e ativam a

cascatas de caspases, culminando na indução de apoptose. O desfecho morfológico e letal deste processo é evidenciado pela lise da membrana celular e o consequente desprendimento de fragmentos celulares, denominados corpos apoptóticos. Nota: Essa figura foi criada utilizando o software Gemini v3.1 Pro Advanced, em 11 de Abril de 2026, o prompt de comando completo que foi utilizado para a produção desta figura pode ser encontrado nos apêndices ao final deste artigo.

**Nota:** Essa figura foi criada utilizando o *software Gemini v3.1 Pro Advanced*, em 11 de Abril de 2026, o *prompt* de comando completo que foi utilizado para a produção desta figura pode ser encontrado nos apêndices ao final deste artigo.

A justificativa para a realização desta pesquisa fundamenta-se na urgência de se consolidar as evidências emergentes sobre o uso das terapias CAR em tumores sólidos do sistema nervoso central. Historicamente, a aplicação dessa tecnologia em neuro-oncologia esbarra em desafios fisiológicos severos, como a barreira hematoencefálica, a heterogeneidade antigênica do tumor e o microambiente imunossupressor. Consequentemente, as publicações disponíveis consistem primariamente em ensaios clínicos de Fase 1 e 1/2, caracterizados por coortes com números amostrais diminutos e alta variabilidade nas vias de administração e tipos celulares, o que dificulta a tomada de decisão clínica fundamentada em dados isolados. Uma síntese quantitativa robusta é, portanto, metodologicamente vital para confirmar se os benefícios terapêuticos justificam os riscos inerentes à neuroinflamação induzida por essas células modificadas.

A literatura recente tem demonstrado avanços significativos no desenho e na entrega dessas terapias. Ensaios pioneiros focaram na superação da heterogeneidade tumoral através do direcionamento a antígenos específicos superexpressos no *rGBM* utilizando células *CAR-T*, como o *IL13R $\alpha$ 2* (Brown *et al.*, 2022; Brown *et al.*, 2024) e o *EGFRvIII* ou variantes do *EGFR* (Choi *et al.*, 2024; Bagley *et al.*, 2024a). Além disso, a via de administração tem se provado um fator determinante no desfecho clínico. Estudos têm transicionado de infusões intravenosas periféricas (Bagley *et al.*, 2024b) para abordagens locorregionais, incluindo vias intratumorais, intratecais e intracerebroventriculares (Bagley *et al.*, 2025; Barish *et al.*, 2025), visando maximizar a densidade de células no sítio tumoral e mitigar as toxicidades sistêmicas graves observadas na onco-hematologia. Outros alvos terapêuticos e plataformas celulares inovadoras também têm sido explorados, destacando-se abordagens com *GD2* (Liu *et al.*, 2023), *EphA2* (Lin *et al.*, 2021), o desenvolvimento de otimizações de desenho celular (Tang *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2026) e o uso pioneiro de células *Natural Killer* modificadas (*CAR-NK*) direcionadas ao *HER2* (Burger *et al.*, 2023), indicando um campo em rápida expansão e diversificação.

Apesar do otimismo em torno dessas inovações, a introdução de células imunes hiperativadas diretamente no espaço intracraniano suscita preocupações críticas quanto à segurança neurológica. A ocorrência de neurotoxicidade grave ou edema cerebral fatal representa o maior limitador potencial para a escalada de dose e aprovação dessas terapias. Diante da dispersão de dados em estudos com amostras que frequentemente não ultrapassam dez pacientes, e da necessidade premente de estabelecer um panorama claro sobre a viabilidade clínica da terapia *CAR* no glioblastoma

recorrente, torna-se essencial agrupar estatisticamente esses achados preliminares.

Portanto, a presente revisão sistemática e metanálise é norteadada pela seguinte questão central: "qual é a eficácia agrupada (medida pela taxa de controle da doença) e o perfil de segurança (avaliado pela incidência de neurotoxicidade grave e eventos adversos leves) da imunoterapia CAR (células T, *Natural Killer* e equivalentes) em pacientes com glioblastoma recorrente nos recentes ensaios clínicos de fase precoce?"

## **2. MÉTODOS**

### **2.1. Desenho do Estudo**

Trata-se de uma revisão sistemática (Cordeiro *et al.*, 2007; Rother, 2007; Owens, 2021) com síntese quantitativa (metanálise estatística) (Moher *et al.*, 2009; Uman, 2011), conduzida para avaliar a eficácia e a segurança de terapias celulares adotivas em neuro-oncologia. O desenho metodológico integra uma abordagem mista: uma fase qualitativa, focada na busca exaustiva, elegibilidade rigorosa e avaliação do risco de viés da literatura clínica (Higgins *et al.*, 2022); e uma fase quantitativa, responsável pelo agrupamento estatístico das proporções de incidência dos desfechos clínicos (Borenstein *et al.*, 2021). A estruturação, condução e relato desta pesquisa seguiram rigorosamente as diretrizes atualizadas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA2020) (Page *et al.*, 2021; Page *et al.*, 2022), preconizadas pela Rede *EQUATOR* para garantir a transparência, integridade e reprodutibilidade em estudos de revisão sistemática.

### **2.2. Registro do Protocolo e Disponibilização de Dados**

O protocolo desta revisão sistemática e metanálise foi prospectivamente estruturado e registrado na base de dados internacional PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), sob o número de identificação CRD (PROSPERO ID): 420261366203 [Registro confirmado e pode ser integralmente visualizado no link a seguir: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420261366203>, garantindo a transparência metodológica e a mitigação de vieses de relato (*reporting bias*). Adicionalmente, em estrito alinhamento com as diretrizes internacionais de Ciência Aberta (*Open Science*), todos os conjuntos de dados brutos extraídos, as matrizes de cálculos estatísticos e os materiais suplementares gerados durante a condução deste estudo foram depositados de forma independente no repositório digital ZENODO (DOI: 10.5281/zenodo.19827004) (Autores, 2026). O referido repositório foi mantido em ambiente de acesso restrito (*draft*) durante a fase analítica do estudo, sendo integralmente publicado no momento da submissão deste manuscrito, assegurando a reprodutibilidade integral dos achados.

### **2.3. Conformidade com as Diretrizes de Relato (PRISMA 2020)**

Para assegurar a excelência metodológica, mitigar vieses de relato e promover a reprodutibilidade integral desta revisão sistemática com metanálise, a estruturação do manuscrito foi estritamente balizada pelas recomendações da diretriz internacional PRISMA2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). A correlação explícita entre as exigências do *checklist* oficial e os procedimentos adotados neste estudo encontra-se detalhada no Quadro 1, evidenciando a transparência na condução de todas as etapas, desde a formulação da questão norteadora até a disponibilização aberta dos dados brutos e matrizes de cálculo.

**Quadro 1:** Aplicação do *checklist* PRISMA2020 na presente revisão sistemática e metanálise.

ITEM E LOCAL	RECOMENDAÇÃO DO CHECKLIST (PRISMA2020)	APLICAÇÃO DO ITEM E JUSTIFICATIVA DO SEU USO NO ARTIGO
1. Título	Identificar o relatório como uma revisão sistemática.	<b>APLICADO:</b> O título final identificou inequivocamente o desenho de “Revisão Sistemática e Metanálise”.
2. Resumo	Fornecer um resumo estruturado.	<b>APLICADO:</b> O resumo seguiu estrutura padronizada.
3. Introdução	Descrever a justificativa para a revisão no contexto do conhecimento.	<b>APLICADO:</b> O texto contextualizou a letalidade do rGBM, as limitações terapêuticas e a promessa da terapia CAR.
4. Introdução	Fornecer um objetivo explícito ou questão de pesquisa.	<b>APLICADO:</b> A questão norteadora (PICO adaptada) focou na eficácia e segurança da terapia CAR locorregional e periférica.
5. Métodos	Especificar os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão).	<b>APLICADO:</b> Critérios definidos <i>a priori</i> , restringindo a ensaios clínicos de Fase 1, 1/2 com terapias celulares adotivas em rGBM.
6. Métodos	Especificar fontes de informação e data da busca.	<b>APLICADO:</b> Bases de dados descritas e delimitação temporal definida, capturando evidências recentes.

7. Métodos	Apresentar a estratégia de busca completa.	<b>APLICADO:</b> A estratégia booleana exata foi detalhada para garantir a replicação e auditoria da busca.
8. Métodos	Especificar o processo de seleção dos estudos.	<b>APLICADO:</b> Descrita a triagem por pares e resolução de conflitos para mitigar viés de seleção.
9. Métodos	Especificar o processo de extração de dados.	<b>APLICADO:</b> Detalhamento da extração de variáveis clínicas (taxa de controle, toxicidades) para planilhas padronizadas (Excel).
10. Métodos	Listar e definir todos os itens de dados buscados.	<b>APLICADO:</b> As variáveis primárias (DCR, toxicidade leve e neurotoxicidade grave) foram rigorosamente definidas.
11. Métodos	Especificar os métodos para avaliar risco de viés.	<b>APLICADO:</b> Utilização justificada da ferramenta MINORS ( <i>Methodological Index for Non-Randomized Studies</i> ).
12. Métodos	Especificar as medidas de efeito para cada desfecho.	<b>APLICADO:</b> Utilização de Proporções de Incidência com Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%).
13. Métodos	Descrever métodos de síntese (metanálise).	<b>APLICADO:</b> Uso do método de Transformação Dupla de Arco-Seno de Freeman-Tukey para os dados extraídos e tabelados.
14. Métodos/Material Suplementar	Descrever métodos para avaliar viés de relato.	<b>APLICADO:</b> Os métodos utilizados foram: Funnel Plot, a estatística de Egger e Kendall e a matemática de resiliência de Rosenberg, localizados nos métodos e material suplementar (Via plataforma ZENODO).

15. Métodos	Descrever métodos para avaliar a certeza da evidência.	<b>APLICADO (ADAPTADO):</b> Foi avaliada por uma adaptação dos domínios do sistema GRADE para estudos de braço único. A confiança nas estimativas integrou o risco de viés individual (escore MINORS), a consistência estatística (heterogeneidade $I^2$ ), a precisão matemática (Transformação de Freeman-Tukey) e o risco de viés de publicação (Regressão de Egger e <i>Fail-Safe N</i> ). Por abranger ensaios de Fase 1 sem controle, o nível de evidência basal é considerado inicial, com limitações discutidas qualitativamente no manuscrito.
16. Resultados	Descrever os resultados da seleção de estudos.	<b>APLICADO:</b> O número de registros identificados, excluídos e incluídos (n=12) foi ilustrado no Fluxograma PRISMA2020 (Figura 3).
17. Resultados	Citar características dos estudos incluídos.	<b>APLICADO:</b> Foi fornecida tabela contemplando autores, ano, alvo antigênico, via de administração celular e “n” da amostra.
18. Resultados	Apresentar risco de viés dos estudos individuais.	<b>APLICADO:</b> A matriz de pontuação MINORS (0 a 16 pontos) revelou a predominância de baixo risco de viés metodológico.
19. Resultados	Apresentar resultados de estudos individuais.	<b>APLICADO:</b> Apresentação visual clara dos dados brutos (Eventos/Total) em todos os <i>Forest Plots</i> (Figuras 4, 5 e 6).
20. Resultados	Apresentar resultados de sínteses.	<b>APLICADO:</b> Exibição do efeito agrupado ( <i>pooled effect</i> ) e do diamante estatístico nos <i>Forest Plots</i> (Figuras 4, 5 e 6).
21. Resultados	Apresentar avaliações de viés de relato.	<b>APLICADO:</b> As avaliações quantitativas e visuais de viés de relato estão apresentadas nas Subseções 3.4, 3.5 e 3.6. Não foi detectada assimetria

		estatisticamente significativa (Testes de Egger com $p > 0,05$ ), e a robustez matemática contra vieses de publicação foi confirmada pelos expressivos valores do <i>Fail-Safe N</i> de Rosenberg (respectivamente 6, 183 e 200 para os três desfechos avaliados).
22. Resultados	Apresentar certeza da evidência para cada desfecho.	<b>APLICADO:</b> A certeza da evidência, baseada nos domínios de precisão matemática e consistência inter-estudos, é apresentada de forma integrada nos resultados (Subseções 3.4, 3.5 e 3.6). Demonstrou-se consistência máxima (heterogeneidade $I^2$ nula ou clinicamente irrelevante) e estabilidade nos intervalos de confiança. Contudo, a força de recomendação clínica global é discutida como inicial, em conformidade com o risco de viés de ensaios de Fase 1 sem braço controle.
23. Discussão	Interpretação geral dos resultados no contexto.	<b>APLICADO:</b> A discussão cruzou os achados de eficácia com a marcante segurança da via locorregional versus intravenosa.
24. Discussão	Discutir as limitações da evidência e do processo.	<b>APLICADO:</b> Reconhecimento das limitações relativas ao tamanho da amostra ( $n$ pequeno) e à heterogeneidade dos alvos CAR.
25. Métodos	Fornecer informações de registro e protocolo.	<b>APLICADO:</b> O número de registro prospectivo no banco de dados PROSPERO foi explicitamente declarado nos Métodos.
26. Fonte de Financiamento	Declarar fontes de financiamento ou suporte.	<b>APLICADO:</b> A declaração dos autores do presente estudo sobre fontes de financiamento está localizada após a seção Conclusão do artigo.
27. Métodos/	Declarar disponibilidade	<b>APLICADO:</b> Todo o <i>dataset</i> bruto e cálculos estatísticos suplementares foram

Plataforma ZENODO	e de dados e materiais.	depositados abertamente no repositório ZENODO.
-------------------	-------------------------	--

**Fonte:** Autores (2026).

## 2.4. Estratégia de Pergunta de Pesquisa (Modelo PICO)

A fim de garantir a objetividade e a precisão na recuperação das evidências clínicas nas bases de dados, a questão norteadora e a subsequente estratégia de busca foram delineadas prospectivamente através do modelo metodológico estruturado PICO (População, Intervenção, Comparador e Desfechos/*Outcomes*) (Eriksen e Frandsen, 2018; Hosseini *et al.*, 2024). Essa estruturação assegura que as palavras-chave empregadas no rastreamento eletrônico estejam perfeitamente alinhadas com os determinantes clínicos da terapia celular adotiva em neuro-oncologia.

Os elementos que compõem o escopo de elegibilidade e o recorte epistemológico desta revisão encontram-se detalhados e definidos no Quadro 2.

**Quadro 2:** Componentes da estratégia PICO balizadores da revisão sistemática.

ACRÔNIMO	COMPONENTE	DEFINIÇÃO NA PESQUISA
<b>P</b>	População/Pacientes	Pacientes adultos diagnosticados com Glioblastoma (GBM) primário recorrente (IDH- <i>wildtype</i> ).
<b>I</b>	Intervenção	Imunoterapia com Receptores de Antígeno Quimérico (terapias celulares adotivas como CAR-T, CAR-NK e/ou CAR-M), englobando

		qualquer via de administração locorregional ou sistêmica e qualquer antígeno-alvo.
<b>C</b>	Comparação	Terapias padrão (radioterapia, temozolomida, ressecção máxima segura), outros tratamentos experimentais em oncologia ou, predominantemente, ausência de grupo controle (aceitação de ensaios clínicos de braço único, Fase 1/2).
<b>O</b>	Desfecho ( <i>Outcomes</i> )	Eficácia clínica (Taxa de Controle da Doença) e perfil de segurança (avaliação de tolerabilidade e incidência de eventos adversos, com ênfase na Síndrome de Liberação de Citocinas [CRS] e Síndrome de Neurotoxicidades [ICANS]).

**Fonte:** Autores (2026).

## 2.5. Critérios de Elegibilidade (Inclusão e Exclusão)

A seleção das evidências foi balizada por parâmetros de elegibilidade rigorosos, estabelecidos *a priori*, com o intuito de capturar as publicações clínicas mais maduras e metodologicamente sólidas no cenário da neuro-oncologia.

O recorte temporal da busca foi delimitado ao período de 2021 a 2026, justificando-se pela necessidade de refletir o recente e rápido avanço biotecnológico na engenharia de células imunes e a transição para vias de administração locorregionais. No que tange à abrangência de idiomas, adotou-se uma estratégia de mitigação de risco de viés de interpretação metodológica. Optou-se pela não limitação de artigos publicados em idiomas embasados no alfabeto latino (romano), dada a alta confiabilidade das atuais ferramentas de tradução sistêmica em processar essas matrizes linguísticas. Em contrapartida, publicações redigidas originais em idiomas

logográficos (como Hanzi (chinês), Kanji (japonês), Hanja (coreano) e outros) foram sumariamente excluídas devido ao substancial risco de perdas semânticas e tradução imprecisa de desfechos clínicos sensíveis. O delineamento integral das diretrizes de triagem está sumarizado no Quadro 3.

**Quadro 3:** Critérios de elegibilidade aplicados na seleção dos estudos.

DOMÍNIO	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Desenho do Estudo e Recorte Temporal	Ensaio clínico original prospectivo ou retrospectivo em humanos (Fases 1, 1/2, piloto ou prova de conceito), publicados entre o período de 2021 e 2026.	Estudos pré-clínicos ( <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> em modelos animais); revisões de literatura, metanálises, editoriais, cartas ao editor, protocolos sem publicação de resultados, relatos de caso isolados e resumos de anais de congresso.
População e Enfermidade	Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos) com diagnóstico clínico e histopatológico de Glioblastoma recorrente (rGBM) IDH- <i>wildtype</i> .	População exclusivamente pediátrica; pacientes diagnosticados com outros tumores primários do SNC ou metástases cerebrais de tumores sólidos extracranianos.
Intervenção	Imunoterapia celular adotiva com Receptores de Antígenos Quiméricos (células CAR-T, CAR-NK ou equivalentes), independentemente do antígeno-alvo direcionado ou da via de infusão estabelecida.	Tratamento oncológico padrão exclusivo (somente quimioterapia, radioterapia ou cirurgia) sem braço de intervenção celular; terapias com vacinas peptídicas ou anticorpos monoclonais isolados.

Desfechos ( <i>Outcomes</i> )	Artigos que reportam dados primários de viabilidade de infusão, perfil de segurança (neurotoxicidade, CRS, ICANS) e eficácia clínica (taxa de controle da doença).	Estudos que não avaliam ou não reportam quantitativamente a segurança neurológica e a resposta terapêutica da intervenção com células CAR.
Acesso e Idioma	Artigos publicados na íntegra em quaisquer idiomas que utilizem o alfabeto latino (romano).	Textos publicados originalmente em idiomas embasados em caracteres logográficos.

**Fonte:** Autores (2026).

## 2.6. Estratégia de Busca nas Bases de Dados

Para a identificação exaustiva das evidências científicas, realizou-se uma busca eletrônica sistemática em três das principais bases de dados referenciais da área da saúde e tecnologia: *PubMed/MEDLINE*, *Scopus (Elsevier)* e *Web of Science (Clarivate)*. O rastreo bibliográfico primário foi conduzido no período de dezembro de 2025 a abril de 2026. A sintaxe de pesquisa foi rigorosamente customizada para respeitar as particularidades algorítmicas de cada plataforma, empregando operadores booleanos (*AND* e *OR*) para cruzar descritores controlados (termos *MeSH*) e vocabulário de texto livre (restritos a títulos e resumos, utilizando comandos específicos como *TITLE-ABS-KEY* e *TS*). A construção semântica englobou os eixos da doença alvo (glioblastoma), da intervenção celular (terapias *CAR*) e do desenho do estudo (ensaios clínicos de fases precoces).

O detalhamento exato das chaves de busca aplicadas por base de dados, bem como o quantitativo bruto inicial de 171 registros

recuperados, encontra-se sumarizados no Quadro 4.

**Quadro 4:** Estratégias de busca e bases de dados utilizadas.

<b>BASE DE DADOS</b>	<b>ESTRATÉGIAS DE BUSCA</b>	<b>QUANTIDADE DE ARTIGOS ACHADOS</b>
<b>PubMed</b>	("Glioblastoma"[Mesh] OR "Glioblastoma"[tiab] OR "Glioblastoma Multiforme"[tiab] OR "GBM"[tiab] OR "Glioblastoma IDH-wildtype"[tiab]) AND ("Receptors, Chimeric Antigen"[Mesh] OR "Immunotherapy, Adoptive"[Mesh] OR "Chimeric Antigen Receptor*"[tiab] OR "CAR-T"[tiab] OR "CAR T"[tiab] OR "CAR-NK"[tiab] OR "CAR T-Cell"[tiab] OR "CAR T-cells"[tiab]) AND ("Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "clinical trial*"[tiab] OR "phase I"[tiab] OR "phase 1"[tiab] OR "phase II"[tiab] OR "phase 2"[tiab])	12
<b>Scopus</b>	TITLE-ABS-KEY ( ( "Glioblastoma" OR "Glioblastoma Multiforme" OR "GBM" OR "Glioblastoma IDH-wildtype" ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( ( "Chimeric Antigen Receptor*" OR "CAR-T" OR "CAR T" OR "CAR-NK" OR "CAR T-cell*" ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( ( "clinical trial*" OR "phase I" OR "phase 1" OR "phase II" OR "phase 2" ) )	86
<b>Web of Science</b>	TS=("Glioblastoma" OR "Glioblastoma Multiforme" OR "GBM" OR "Glioblastoma IDH-wildtype") AND TS=("Chimeric Antigen Receptor*" OR "CAR-T" OR "CAR T" OR "CAR-NK" OR "CAR T-cell*") AND TS=("clinical trial*" OR "phase I" OR "phase 1" OR "phase II" OR "phase 2")	73
<b>TOTAL BRUTO</b>		171

Fonte: Autores (2026).

## **2.7. Seleção dos Estudos e Extração de Dados**

O gerenciamento do acervo bibliográfico recuperado e a subsequente triagem metodológica foram executados por meio da plataforma *web* e *software Rayyan* (Rayyan Systems Inc., Cambridge, MA, USA; versão de 18 de janeiro de 2026), uma ferramenta desenvolvida para agilizar o processo de revisão sistemática garantindo o cegamento absoluto entre os avaliadores (Ouzzani *et al.*, 2016). O processo de seleção operou em dupla etapa e foi conduzido de forma estritamente independente por dois pesquisadores. A triagem primária consistiu na avaliação por leitura de títulos e resumos, visando a exclusão de literatura manifestamente irrelevante ou que não contemplasse a imunoterapia adotiva. Na etapa secundária, os manuscritos retidos foram submetidos à leitura analítica do texto completo, com aplicação exhaustiva dos critérios de elegibilidade supramencionados. Quaisquer discordâncias no julgamento de inclusão entre os revisores primários foram dirimidas em painel de consenso.

Após a consolidação da amostra final, procedeu-se à extração de dados utilizando uma matriz tabular padronizada (hospedada como material suplementar na plataforma ZENODO). Para viabilizar a síntese quantitativa, foram sistematicamente coletadas as seguintes variáveis clínicas e metodológicas: autoria e ano de publicação, desenho do ensaio, construto da intervenção (tipo de célula efetora, antígeno-alvo e via de administração celular), casuística da coorte ( $n$  amostral), métricas de resposta tumoral (com foco na Taxa de Controle da Doença) e o perfil de segurança pormenorizado (quantificação de eventos adversos leves, incidência de Síndrome de

Liberação de Citocinas [CRS] e ocorrência de neurotoxicidade grave associada a células imunes efetoras [ICANS]).

## **2.8. Elaboração Gráfica e Repositório de Dados Suplementares**

Visando a máxima transparência e o estrito alinhamento com as diretrizes emergentes de integridade científica sobre o uso de inteligência artificial, declara-se que as representações visuais esquemáticas (Figuras 1 e 2) foram elaboradas exclusivamente pelos autores com o suporte do modelo generativo multimodal *Gemini 3.1 Pro Advanced* (por meio de seu módulo avançado de processamento de imagens, versões de 10 e 11 de abril de 2026). Para assegurar a reprodutibilidade estrita desta representação, a cadeia de comandos lexicais (*prompts*) fornecida à ferramenta computacional encontra-se integralmente transcrita na nota de rodapé correspondente às figuras.

A representação diagramática adicional (Figura 7) foi construída computacionalmente utilizando a linguagem de marcação do *software MermaidChart* (versão de 16 de março de 2026). Após a renderização nativa, os diagramas foram exportados em alta resolução (PNG) e submetidos a refinamento estético e padronização tipográfica na plataforma *Canva*, otimizando a clareza visual e a legibilidade acadêmica. A totalidade dos códigos-fonte de programação (*scripts*) empregados na geração original desses diagramas foi compilada no documento intitulado "Códigos de Programação.pdf", alocado no registro de materiais suplementares na plataforma *ZENODO*.

Para consolidar a rastreabilidade integral da pesquisa, os referidos arquivos, em conjunto com um extenso acervo metodológico,

encontram-se depositados e publicamente acessíveis no repositório digital *ZENODO* (conforme *DOI* referenciado na subseção 2.2 dos métodos). Este repositório de Ciência Aberta hospeda todo o conjunto de dados primários (*raw data*) do estudo. Estão ali disponibilizados os arquivos brutos de exportação das estratégias de busca eletrônica de cada base de dados (em formato *.bibTex* para *Scopus* e *Web of Science*; e em formato *.txt* para o *PubMed*), bem como as planilhas matriciais completas dos *Forest Plots* (arquivos *.xlsx* do Excel) contendo a extração padronizada dos dados individuais e totais e o ajustamento estatístico que embasaram a construção quantitativa dos *Forest Plots* (Figuras 4, 5 e 6).

## **2.9. Análise Estatística e Síntese Quantitativa (Metanálise)**

A síntese quantitativa dos dados foi conduzida por meio de metanálise de braço único (*single-arm*), apropriada para avaliar proporções de incidência em estudos sem grupo controle direto, refletindo o desenho característico dos ensaios clínicos de fase inicial em terapias avançadas (Schwarzer *et al.*, 2020). Todas as análises estatísticas e a geração dos gráficos de floresta (*Forest Plots*) e de funil (*Funnel Plots*) foram executadas utilizando o software JAMOVI (versão 2.6) (The JAMOVI Project, 2024), com suporte do pacote estatístico *metafor* nativo do ambiente R (Viechtbauer, 2010; R Core Team, 2024).

Para a extração e cálculo das taxas de incidência (Eficácia e Toxicidades), os dados brutos de eventos observados ( $r$ ) e o tamanho total da amostra avaliável ( $n$ ) foram organizados. Reconhecendo o desafio estatístico imposto por ensaios de fase 1 com amostras extremamente reduzidas (frequentemente com  $n < 10$ ) e proporções que se aproximam dos limites marginais de 0 ou 1 (ausência total de

cura ou incidência universal de efeitos adversos), adotou-se a Transformação Dupla de Arco-Seno de Freeman-Tukey (Freeman; Tukey, 1950). Esta abordagem é preconizada para estabilizar as variâncias do erro padrão antes do agrupamento dos estudos, evitando que amostras pequenas com zero eventos recebam pesos nulos ou distorçam o intervalo de confiança (Bown et al., 2012).

A variância amostral foi tratada utilizando o método da Variância Inversa, no qual estudos com maior número de pacientes exercem peso proporcionalmente maior na estimativa do efeito agrupado (*pooled effect*). Diferentemente do padrão comum de efeitos aleatórios em metanálises amplas, o presente estudo adotou o modelo estatístico de Efeitos Fixos (*Fixed-Effects Model*). Esta decisão baseou-se na homogeneidade biológica e metodológica intrínseca à coorte: todos os pacientes representam casos de Glioblastoma Recorrente submetidos à mesma classe de intervenção imune-celular (Terapia Adotiva com Células CAR), onde as variações de resposta (quase nulas para cura) são estritamente atribuíveis ao erro amostral e não a uma verdadeira diversidade de efeitos subjacentes entre as populações dos diferentes centros de pesquisa (Borenstein *et al.*, 2010).

A avaliação da heterogeneidade estatística entre os estudos incluídos foi quantificada pela estatística I<sup>2</sup> e pelo Teste Q de Cochran, adotando-se um nível de significância de  $p < 0,05$ . Valores de I<sup>2</sup> inferiores a 25% foram interpretados como indicativos de baixa ou nula heterogeneidade (Higgins et al., 2003). Nos casos em que a literatura primária relatou eventos de segurança apenas de forma qualitativa, sem especificar a incidência absoluta (n) de pacientes únicos afetados, o estudo foi sumariamente excluído da modelagem matemática para preservar a integridade da variância inversa, sendo

seus achados discutidos exclusivamente no escopo qualitativo da revisão sistemática.

Por fim, o risco de viés de publicação foi investigado para desfechos com amostragem viável. A simetria da distribuição dos estudos foi avaliada visualmente por meio de Gráficos de Funil (*Funnel Plots*) com a precisão (Erro Padrão) plotada no eixo das ordenadas (Y), em conformidade com as diretrizes da *Cochrane Collaboration* (Sterne *et al.*, 2011). A assimetria foi testada matematicamente pela regressão de Egger e pelo coeficiente Tau de Kendall. Adicionalmente, a robustez dos achados contra publicações não relatadas foi calculada através do número *Fail-Safe N*, utilizando a abordagem ponderada de Rosenberg (Rosenberg, 2005), a única compatível metodologicamente com o sistema de variância inversa utilizado. Após a obtenção do efeito central agrupado em radianos e seus limites de confiança a 95% (IC 95%), os valores sofreram de transformação matemática inversa para apresentação clínica em proporções percentuais (%).

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1. Seleção dos Estudos**

A estratégia de busca sistemática, conduzida de forma abrangente nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*, resultou na identificação primária de 171 registros bibliográficos. Após a consolidação do acervo no *software Rayyan* e a remoção algorítmica de 47 duplicatas, restaram 124 artigos únicos submetidos à etapa de triagem cega mediante leitura de títulos e resumos. Cabe ressaltar que, durante esta fase de seleção independente por pares, 39 divergências de julgamento metodológico (*resolved conflicts*) foram

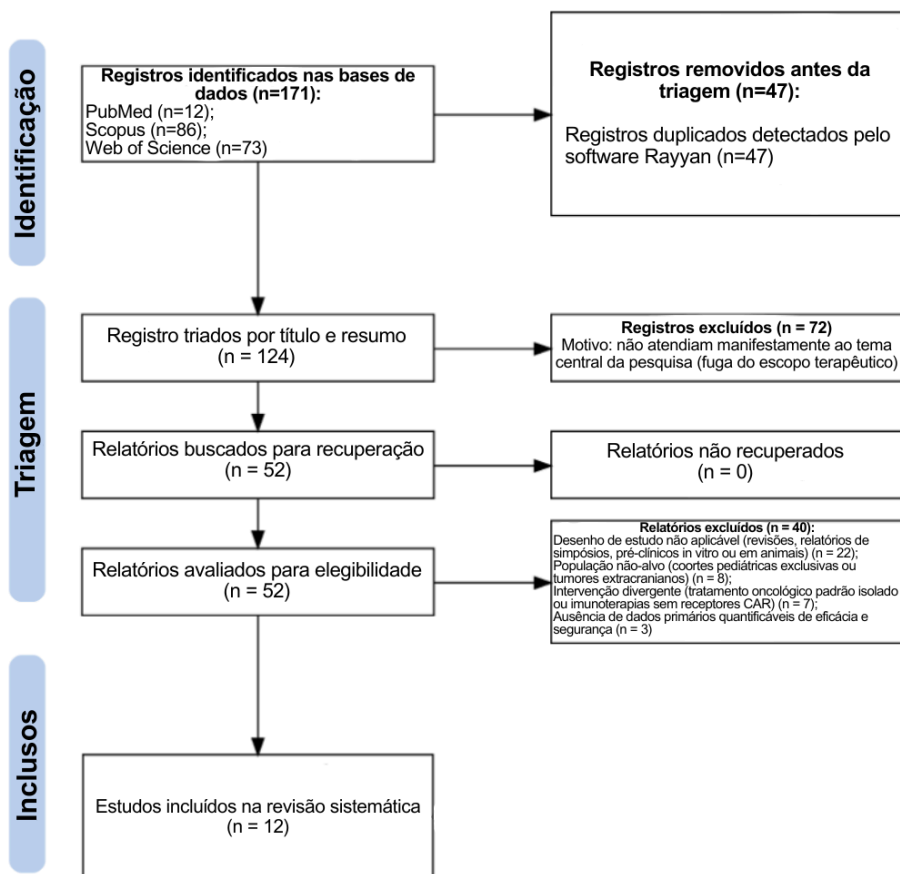
identificadas e devidamente dirimidas em painel de consenso, evidenciando o rigor do cegamento entre os pesquisadores. Ao final desta triagem inicial, 72 publicações foram sumariamente excluídas por não se enquadrarem no escopo temático da revisão.

Subsequentemente, 52 artigos potencialmente relevantes foram retidos para avaliação rigorosa de elegibilidade mediante leitura do texto na íntegra. Deste montante, 40 estudos foram excluídos por divergirem dos critérios pré-estabelecidos, categorizados pelas seguintes razões metodológicas: desenho de estudo não aplicável (como literatura de revisão, relatórios de simpósios ou modelos pré-clínicos *in vitro/in vivo*) (22 artigos); aplicação de tratamento oncológico padrão ou ausência de intervenção com receptores *CAR* (7 artigos); populações não-alvo (como coortes pediátricas exclusivas ou metástases extracranianas) (8 artigos); e ausência de dados primários quantificáveis de eficácia ou segurança (3 artigos).

Ao término do processo de filtragem, a amostra final consolidou-se em 12 ensaios clínicos que preencheram integralmente os critérios de inclusão e foram qualificados para compor a síntese qualitativa e a metanálise estatística. O detalhamento quantitativo do fluxo de seleção, triagem e retenção da literatura, elaborado em estrita observância à diretriz PRISMA2020, encontra-se esquematizado no fluxograma da Figura 3.

**Figura 3:** Fluxograma PRISMA2020 de seleção de estudos.

## Identificação de estudos via bases de dados e outras plataformas



Fonte: Autores (2026).

### 3.2. Caracterização dos Estudos Selecionados

Os 12 ensaios clínicos selecionados para esta revisão fornecem uma visão abrangente e atualizada sobre a aplicação da terapia celular no cenário neuro-oncológico. O *corpus* documental consolidado é composto integralmente por ensaios clínicos prospectivos de braço único (fases I e I/II), refletindo o estágio atual de translação clínica destas terapias avançadas. O Quadro 5 apresenta as características metodológicas e clínicas detalhadas de cada uma das fontes incluídas, destacando os alvos antigênicos, vias de administração, tamanhos amostrais e o perfil de segurança, servindo como a base de evidências diretas para a análise qualitativa e quantitativa subsequente.

**Quadro 5:** Caracterização dos estudos inclusos.

A extração de dados e a categorização detalhada dos ensaios clínicos incluídos nesta metanálise foram compiladas. Devido à extensa volumetria dos dados metodológicos, o quadro completo de categorização foi disponibilizado como **Material Suplementar**, depositado em acesso aberto no **repositório ZENODO**, e pode ser acessado integralmente através do DOI (Link): <https://doi.org/10.5281/zenodo.19827004>.

**Legenda:** ICT: Intratumoral/Intracavitária; ICV: Intraventricular; IV: Intravenosa; SRC: Síndrome de Liberação de Citocinas; ICANS: Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes; DLT: Toxicidade Limitante de Dose.

**Fonte:** Autores (2026).

### **3.3. Análise do Risco de Viés e Qualidade Metodológica (MINORS)**

Para a avaliação crítica do risco de viés e da qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão, adotou-se o instrumento *MINORS (Methodological Index for Non-Randomized Studies)* (Slim *et al.* 2003). Por se tratar de um *corpus* documental composto exclusivamente por estudos prospectivos de braço único (não comparativos), aplicou-se o protocolo restrito da ferramenta, que engloba os primeiros oito domínios de avaliação.










Cada domínio foi pontuado de 0 a 2, sendo: 0 para informações não reportadas de forma clara; 1 para informações reportadas, mas metodologicamente inadequadas; e 2 para informações claramente reportadas e adequadas ao propósito da pesquisa. Dessa forma, a pontuação máxima possível para cada estudo fez 16 pontos.

Os domínios avaliados incluíram: (1) clareza do objetivo; (2) inclusão de pacientes consecutivos; (3) coleta prospectiva de dados; (4) adequação dos desfechos ao objetivo; (5) avaliação imparcial (cega) dos resultados; (6) período de seguimento adequado; (7) perda de seguimento inferior a 5%; e (8) cálculo prospectivo do tamanho da amostra (Slim *et al.* 2003).




De modo geral, a qualidade metodológica dos ensaios foi considerada alta e rigorosa, demonstrando um grau de confiabilidade excelente para a metanálise. Destaca-se o desempenho expressivo da amostra no domínio de planejamento amostral (Item 8), em que a maioria dos estudos obteve pontuação máxima por relatar prospectivamente os delineamentos estatísticos para a definição do tamanho das coortes, utilizando regras bem estabelecidas de escalonamento e expansão de dose, características da Fase I. As perdas de pontuação concentraram-se, quase que exclusivamente, no domínio de avaliação cega dos desfechos (Item 5). Trata-se de uma limitação metodológica esperada e intrínseca à natureza das terapias celulares avançadas, cujos protocolos de administração e manejo de toxicidade inviabilizam o cegamento de pacientes e investigadores (*open-label*). Contudo, essa característica não compromete a validade das respostas clínicas objetivas (avaliadas por critérios de imagem rigorosos, como o RANO) extraídas para a eficácia. O Quadro 6 sumariza graficamente os escores individuais atribuídos a cada um dos 12 estudos analisados.

**Quadro 6:** Aplicação individual da ferramenta MINORS aos estudos incluídos.

ESTUDO	C1	C2	C3	C4	C5

Brown et al. (2022)	 [2 Pontos]	 [1 Ponto]	 [2 Pontos]	 [2 Pontos]	 [0 Pontos]
Brown et al. (2024)	 [2 Pontos]	 [2 Pontos]	 [2 Pontos]	 [2 Pontos]	 [0 Pontos]

⚠ Esta tabela possui muitas colunas e foi cortada para impressão. Para visualizá-la completa, acesse o artigo original em: <https://revistatopicos.com.br/artigos/eficacia-e-seguranca-da-terapia-celular-adoptiva-com-receptor-de-antigeno-quimerico-no-glioblastoma-recorrente-uma-revisao-sistematica-e-metanalise?noblockage>

**Legenda:** C1 = Objetivo claramente formulado; C2 = Inclusão consecutiva; C3 = Coleta prospectiva; C4 = Desfechos adequados; C5 = Avaliação imparcial dos desfechos; C6 = Período de seguimento adequado; C7 = Perda de seguimento inferior a 5%; C8 = Cálculo prospectivo da amostra. ( = 2;  = 1;  = 0).

**Fonte:** Autores (2026).

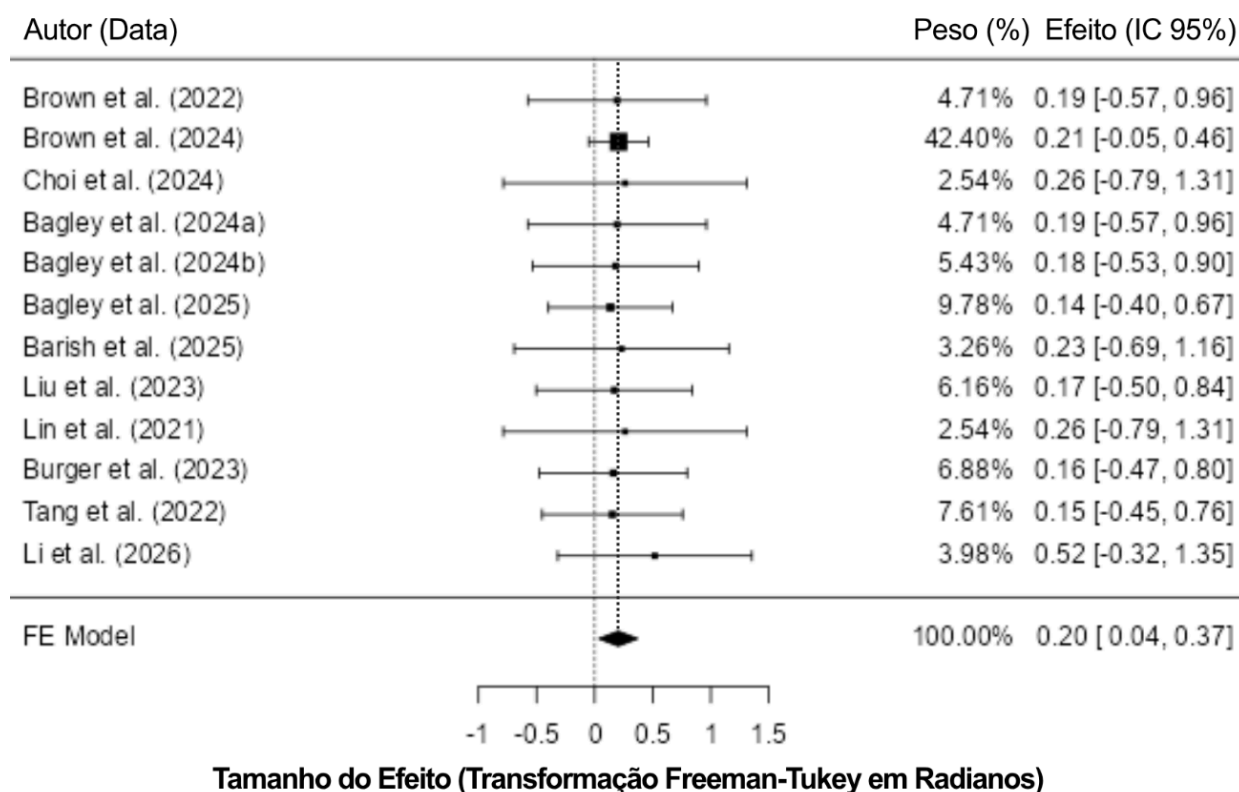
### 3.4. Eficácia Clínica e Resposta Objetiva

A avaliação quantitativa da eficácia, balizada pela obtenção de Taxa de Resposta Objetiva ou remissão sustentada, foi conduzida com a totalidade da amostra de ensaios clínicos selecionados ( $k = 12$  estudos). A análise sob o modelo de Efeitos Fixos revelou uma eficácia central agrupada estritamente baixa, fixada em 4,06% (IC 95%: 0,13% - 13,07%;  $p = 0,017$ ). A avaliação de consistência demonstrou uma ausência total de heterogeneidade estatística entre as publicações analisadas ( $I^2$ ; Teste Q de Cochran com  $p = 1,000$ ). Este achado indica um consenso matemático e clínico absoluto na literatura atual quanto à imensa dificuldade de se

atingir a cura completa ou respostas radiográficas sustentadas no glioblastoma recorrente apenas com a imunoterapia celular, independentemente da plataforma bioengenheirada (*CAR-T* ou *CAR-NK*) ou da via de administração escolhida. O risco de viés de publicação foi matematicamente descartado pela simetria do Gráfico de Funil (Regressão de Egger com  $p = 0,851$ ) e corroborado pelo cálculo de Rosenberg, que estabeleceu um *Fail-Safe N* de 6 estudos, atestando a robustez metodológica deste limite inferior de resposta.

O *Forest Plot* da eficácia clínica (Figura 4) apresenta a distribuição proporcional de eficácia de cada ensaio clínico, evidenciando o peso amostral e os respectivos Intervalos de Confiança de 95% calculados e estabilizados por meio da Transformação Dupla de Arco-Seno de Freeman-Tukey.

**Figura 4:** Forest Plot da eficácia clínica (Taxa de Resposta Objetiva).



Fonte: Autores (2026).

**Legenda:** O agrupamento sob o modelo de efeitos fixos ( $k = 12$ ) demonstra uma eficácia central agrupada de 0,203 radianos, o que corresponde a uma taxa de 4,06% na escala real. As estimativas e o eixo X foram estabilizados por meio da Transformação Dupla de Arco-Seno de Freeman-Tukey. O tamanho dos quadrados representa o peso relativo de cada estudo na variância inversa, enquanto a linha vertical tracejada destaca o ponto de convergência do efeito agrupado. Fonte: Autores (2026).

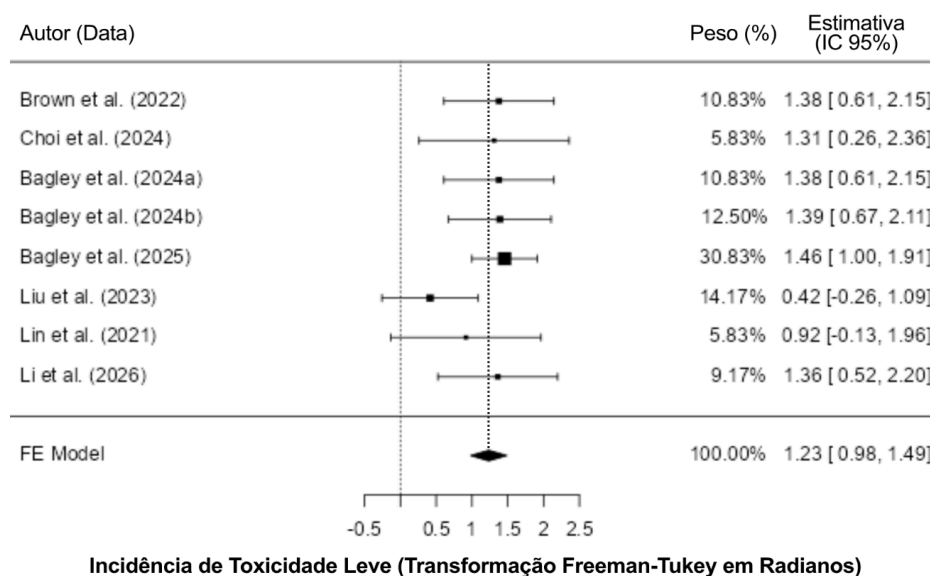
### **3.5. Toxicidades Leves e Síndrome de Liberação de Citocinas**

A síntese de segurança para a incidência de eventos adversos leves e moderados (Graus 1 e 2), englobando sintomas esperados da expansão imune, como febre, fadiga, mialgia e Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS) de baixo grau, foi calculada utilizando os 8 ensaios que forneceram dados de incidência agregada e exata para pacientes únicos. O modelo estatístico evidenciou uma taxa de incidência agrupada extremamente elevada de 89,08% (IC 95%: 69,07% - 99,30%;  $p < 0,001$ ). A heterogeneidade desta amostra foi classificada como baixa e clinicamente irrelevante ( $I^2 = 6,79\%$ ; Teste Q com  $p = 0,378$ ), o que confirma que a deflagração de reações imunológicas não severas é um evento adverso quase universal, constante e previsível no curso da terapia adotiva. A confiabilidade dessa estimativa mostrou-se excepcional: os testes de Egger ( $p = 0,554$ ) e Kendall ( $p = 0,076$ ) validaram a assimetria nula, enquanto a abordagem de Rosenberg exigiria a existência implausível de 183 estudos não publicados (Fail-Safe N) com resultados negativos para invalidar esta elevada taxa de incidência.

O *Forest Plot* das toxicidades leves e/ou moderadas (Figura 5) sumariza a distribuição das taxas de incidência para cada ensaio

clínico analisado, ilustrando os respectivos pesos amostrais e os Intervalos de Confiança de 95% obtidos através da aplicação da Transformação Dupla de Arco-Seno de Freeman-Tukey.

**Figura 5:** Forest Plot da incidência de toxicidade leve (Graus  $\leq 2$ ).



**Fonte:** Autores (2026).

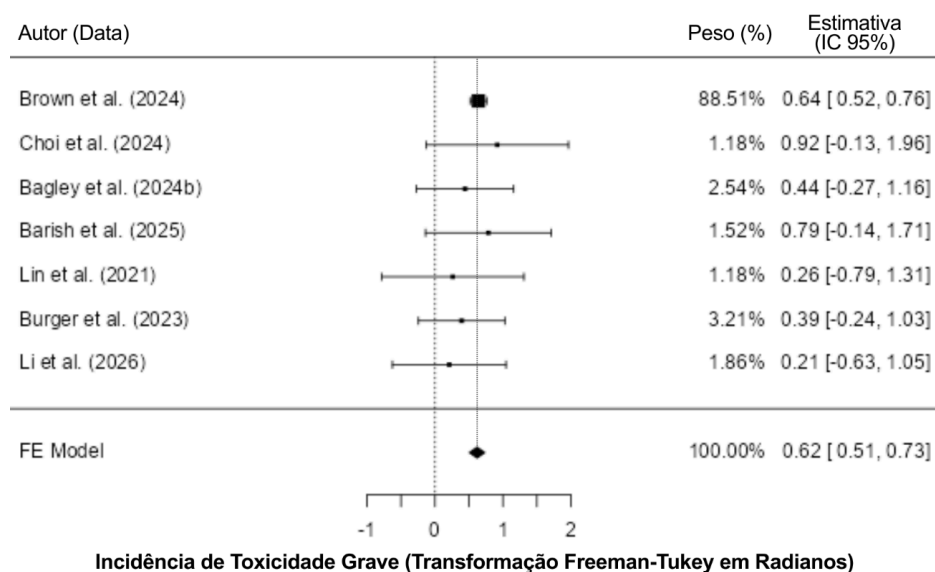
Legenda: Análise conduzida sob o modelo de efeitos fixos ( $k = 8$ ), evidenciando uma incidência agrupada de 1,23 radianos (equivalente a 89,08%). A coluna de peso (%) reflete a contribuição de cada estudo para a estimativa final. O eixo X utiliza a escala da Transformação Dupla de Arco-Seno de Freeman-Tukey para correção de variância. A linha tracejada vertical marca a posição central da toxicidade agrupada.

### 3.6. Neurotoxicidade Grave e Eventos Adversos Limitantes

A incidência de eventos adversos graves, potencialmente fatais ou limitantes de dose (Grau  $\geq 3$ ), com destaque para a Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS), edema cerebral severo, encefalopatias e déficits motores, foi sintetizada a partir da coorte de 7 estudos que reportaram a

exatidão quantitativa necessária para o cálculo da variância. O agrupamento revelou uma taxa de incidência de toxicidade grave estabelecida em 33,76% (IC 95%: 23,50% - 44,77%;  $p < 0,001$ ). Notavelmente, não foi detectada heterogeneidade estatística neste desfecho crítico ( $I^2 = 0\%$ ; Teste Q com  $p = 0,854$ ). Este cenário de consistência foi fortemente ancorado pela coorte de maior peso amostral, que absorveu a maior fração da variância inversa e ditou a precisão do modelo. A robustez deste achado contra o viés de publicação foi classificada como máxima: além da simetria visual atestada pelos testes de regressão (Egger com  $p = 0,423$ ), o cálculo ponderado estipulou um Fail-Safe N monumental de 200 estudos silenciados necessários para reverter a evidência clínica de que, aproximadamente, um terço dos pacientes desenvolverá toxicidades de alto grau durante a intervenção celular. O Forest Plot das neurotoxicidades graves (Figura 6) sintetiza a incidência de toxicidade de Grau  $\geq 3$ , ilustrando a distribuição amostral e os Intervalos de Confiança de 95% para cada estudo, viabilizados estatisticamente pela Transformação Dupla de Arco-Seno de Freeman-Tukey.

**Figura 6:** Forest Plot da incidência de toxicidade grave (Grau  $\geq 3$ ).



**Fonte:** Autores (2026).

**Legenda:** O modelo de efeitos fixos ( $k = 7$ ) revela um intercepto agrupado de 0,620 radianos, representando uma incidência de 33,76%. Os dados foram processados com a Transformação Dupla de Arco-Seno de Freeman-Tukey para garantir a precisão em amostras pequenas. A linha tracejada vertical indica a estimativa final agrupada, cuja precisão é ancorada pela robustez da coorte de maior peso amostral.

#### 4. DISCUSSÃO

A translação clínica das terapias com células *CAR* para a neuro-oncologia representa um dos maiores desafios contemporâneos da imunoterapia. Diferentemente do sucesso paradigmático alcançado em neoplasias hematológicas, onde as taxas de resposta completa ultrapassam 80%, a presente metanálise revelou um cenário substancialmente distinto e complexo para o Glioblastoma Recorrente (*rGBM*). O agrupamento e a análise crítica dos ensaios clínicos evidenciaram a dualidade inerente às terapias celulares em tumores sólidos: a demonstração inegável de viabilidade técnica e penetração biológica, contraposta a uma eficácia clínica objetiva ainda incipiente e a barreiras de segurança neurotóxica.

## 4.1. A Barreira da Eficácia: Heterogeneidade Antigênica e Novas Fronteiras

A taxa de eficácia agrupada de 4,06% (IC 95%: 0,13% - 13,07%), obtida nesta síntese quantitativa, evidencia o abismo clínico que separa o sucesso das células *CAR* em neoplasias hematológicas da sua aplicação no glioblastoma recorrente (*rGBM*). Essa baixa taxa de resposta radiográfica sustentada não é um fenômeno isolado, mas uma constante observada em diferentes plataformas de alvo único, como evidenciado nos ensaios pioneiros e contemporâneos direcionados ao *EphA2* (Lin *et al.*, 2021), *GD2* (Liu *et al.*, 2023) e *HER2* (Burger *et al.*, 2023). Nestes estudos, a barreira primária ao sucesso terapêutico demonstrou residir na biologia intrínseca do tumor e no seu microambiente altamente imunossupressor, que limitam de forma severa a expansão *in vivo* e a persistência em longo prazo das células efectoras injetadas.

O principal obstáculo clínico corroborado por esta metanálise é a marcante heterogeneidade antigênica do *rGBM* combinada à rápida exaustão celular. A análise de produtos de infusão direcionados ao *EGFRvIII*, por exemplo, revelou que a alta expressão de marcadores de exaustão imunológica, notadamente a via do *PD-1*, compromete drasticamente a resposta clínica (Tang *et al.*, 2022). Em resposta a essa limitação crônica e à perda do antígeno-alvo, estratégias alternativas vêm sendo desenhadas, seja explorando alvos de espectro de ligação mais amplo e não-tradicional, como a toxina derivada de escorpião clorotoxina (Barish *et al.*, 2025), ou utilizando edições genéticas precisas via *CRISPR* para gerar células *CAR* alogênicas que sobrevivam ao ambiente hostil do glioma (Li *et al.*, 2026). Contudo, a eficácia agrupada marginal (4,06%) revela que o escape tumoral multifatorial ainda supera essas inovações isoladas.

Para tentar mitigar o escape clonal mediado pela heterogeneidade, a bioengenharia avançou agressivamente para o desenvolvimento de construtos bivalentes e multivalentes. A utilização de células *CAR-T* direcionadas simultaneamente a dois alvos clássicos, o *EGFR* e o *IL-13R $\alpha$ 2* (Bagley *et al.*, 2024a; Bagley *et al.*, 2025), bem como a inovadora plataforma *CARv3-TEAM-E* capaz de secretar engajadores de linfócitos T (Choi *et al.*, 2024), demonstraram reduções volumétricas tumorais dramáticas e respostas neurológicas muito rápidas em avaliações precoces. No entanto, o peso destes estudos na nossa variância inversa indica que essas respostas iniciais impressionantes frequentemente carecem de durabilidade clínica, culminando na progressão inevitável da doença.

Por fim, a transposição dessa barreira passa compulsoriamente pela via de administração. Tentativas de manter infusões periféricas intravenosas repetidas (Bagley *et al.*, 2024b) esbarram na seletividade da Barreira Hematoencefálica (BHE), dificultando o sequestro linfocitário adequado para o cérebro. Em contrapartida, a consolidação da entrega locorregional (intracavitária ou intraventricular) de células *CAR* otimizadas e resistentes a esteroides, focadas no *IL-13R $\alpha$ 2* (Brown *et al.*, 2022; Brown *et al.*, 2024), permite uma vigilância imunológica muito mais densa e prolongada, especialmente no combate à doença multifocal. Ainda assim, a constância matemática do baixo índice de remissão efetiva reafirma que a superação física da BHE através da injeção intracraniana deve ser imperativamente acompanhada pela solução da heterogeneidade molecular do glioblastoma.

#### **4.2. Imunogenicidade e Tolerabilidade: O Custo Inflamatório da Atividade Celular**

A elevada incidência de toxicidade leve e moderada (Graus 1 e 2), consolidada nesta metanálise em 89,08% (IC 95%: 69,07% - 99,30%), reflete o "custo biológico" intrínseco à ativação e expansão das células efetoras no sistema nervoso central. Diferente das terapias citotóxicas convencionais, a toxicidade observada na imunoterapia adotiva é um subproduto direto da libertação de citocinas pró-inflamatórias, como *IL-6* e *IFN- $\gamma$* , que sinalizam o reconhecimento do alvo tumoral e a subsequente degranulação linfocitária. Esta taxa de quase 90% de eventos adversos leves sugere que, embora a remissão completa seja rara, a maioria dos pacientes experimenta uma resposta inflamatória sistêmica ou local após a infusão.

A Síndrome de Libertação de Citocinas (*CRS*) de baixo grau manifestou-se como o evento adverso mais frequente entre os 12 estudos analisados, caracterizando-se predominantemente por febre persistente, fadiga extrema e mialgia. Ensaios com alvos específicos como *EphA2* (Lin *et al.*, 2021), *HER2* (Burger *et al.*, 2023) e *GD2* (Liu *et al.*, 2023) reportaram que estes episódios são geralmente autolimitados e manejáveis com cuidados de suporte padrão. Mesmo em plataformas tecnologicamente divergentes, como o uso de células *NK* engenheiradas (Burger *et al.*, 2023) ou células *CAR-T* alogênicas editadas por *CRISPR* (Li *et al.*, 2026), a segurança periférica e a tolerabilidade sistêmica mantiveram-se como pontos de convergência, reforçando a viabilidade de protocolos ambulatoriais ou com curtos períodos de internamento para a monitorização de eventos leves.

A via de administração locorregional demonstrou ser um fator determinante na modulação da tolerabilidade. A infusão intracerebroventricular ou intratecal, explorada exaustivamente por Bagley *et al.* (2024a, 2025) e Brown *et al.* (2024), permite uma

exposição antigênica direta, minimizando a toxicidade sistêmica frequentemente associada a grandes volumes de infusão periférica (Bagley *et al.*, 2024b). No entanto, esta entrega direta no líquido cefalorraquidiano intensifica a inflamação local, resultando em meningismo e cefaleia, sintomas que foram reportados de forma consistente tanto em construtos bivalentes (Bagley *et al.*, 2024a; Choi *et al.*, 2024) quanto em células direcionadas a alvos únicos como a clorotoxina (Barish *et al.*, 2025) e o *IL-13R $\alpha$ 2* (Brown *et al.*, 2022).

Particularmente relevante é a interação entre o produto de infusão e a resposta clínica. A análise de Tang *et al.* (2022) sublinha que a expressão de marcadores de ativação e exaustão no produto final está intrinsecamente ligada ao perfil de segurança e à magnitude da inflamação pós-infusão. A capacidade de administrar células CAR em pacientes sob regime de corticosteroides, como demonstrado por Brown *et al.* (2022), sem comprometer a integridade funcional das células, representa um avanço na tolerabilidade, permitindo o controle do edema inflamatório sem anular o potencial antitumoral. Em suma, os dados de 89,08% de toxicidade leve indicam que a terapia CAR para o rGBM é altamente imunogênica e que os sintomas inflamatórios são, na verdade, sentinelas da interação imune-tumor que ocorre no parênquima cerebral.

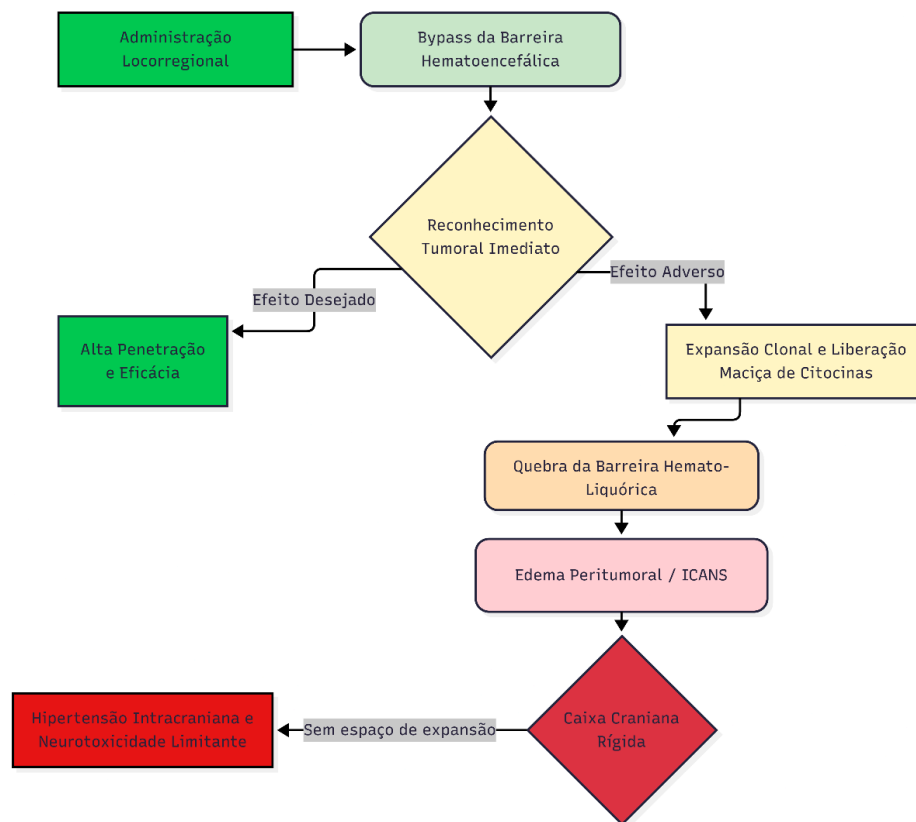
### **4.3. Neurotoxicidade Grave e o Paradoxo da Via Locorregional**

A incidência de neurotoxicidade grave (Grau  $\geq 3$ ), consolidada nesta metanálise em 33,76% (IC 95%: 23,50% - 44,77%), representa o maior desafio clínico para a implementação segura da terapia CAR no rGBM. Enquanto os eventos de baixo grau são encarados como indicadores de ativação imune, a ocorrência de neurotoxicidade

severa em um terço dos pacientes configura o chamado "paradoxo locorregional": a mesma via de administração que otimiza a entrega das células ao tumor (superando a barreira hematoencefálica) é a que precipita as reações adversas mais fatais. Esse cenário de gravidade foi observado de forma transversal nos estudos que utilizaram entrega direta no sistema nervoso central, como as plataformas de Brown et al. (2024) e Bagley et al. (2024a, 2025).

Biologicamente, esse fenômeno é explicado pela resposta inflamatória aguda (*flare* tumoral) que ocorre imediatamente após o reconhecimento antigênico. Quando milhões de células *CAR-T* são infundidas diretamente no sistema ventricular e se deparam com a massa tumoral, a rápida expansão clonal e a liberação maciça de citocinas inflamatórias provocam quebra da barreira hemato-liquórica e acúmulo de fluidos (edema peritumoral). O grande agravante da neuro-oncologia reside na anatomia do hospedeiro: o parênquima cerebral encontra-se confinado na cavidade craniana rígida. Qualquer grau de inflamação e edema que seria facilmente tolerado em tecidos periféricos traduz-se rapidamente em hipertensão intracraniana letal, rebaixamento do nível de consciência, herniação e encefalopatia grave. Uma representação diagramática foi criada no software MermaidChart para elucidar o paradoxo locorregional, podendo ser totalmente visualizada na Figura 7.

**Figura 7:** Representação esquemática do paradoxo locorregional e desenvolvimento de neurotoxicidade limitante no glioblastoma.



**Fonte:** Autores (2026).

**Legenda:** O diagrama ilustra a cascata fisiopatológica associada à administração de terapias celulares no líquido cefalorraquidiano. O rápido engajamento tumoral induz a quebra da barreira hemato-liquórica e a formação de edema peritumoral agudo. Devido à inexpansibilidade da abóbada craniana (Doutrina de Monro-Kellie), a ausência de espaço para a acomodação do tecido inflamado culmina em hipertensão intracraniana severa e no desenvolvimento da Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (*ICANS*).

**Nota:** Essa figura foi criada utilizando o *software MermaidChart* em sua versão gratuita, na data de 13 de Abril de 2026, o código de programação completo que foi utilizado para a estruturação deste diagrama pode ser encontrado nos apêndices ao final deste artigo.

A ocorrência de *ICANS* e edema cerebral severo exigiu intervenções críticas em diversos protocolos analisados. A utilização de células

*CARv3-TEAM-E* por Choi *et al.* (2024) e a aplicação de construtos bivalentes por Bagley *et al.* (2024a) resultaram em episódios de neurotoxicidade que, embora transitórios em alguns casos, destacam a necessidade de regimes rigorosos de manejo de suporte. O estudo de Brown *et al.* (2024), que ancora quantitativamente este desfecho grave nesta revisão, demonstra que o controle do edema inflamatório é um equilíbrio delicado, muitas vezes dependente da administração estratégica de corticosteroides. Mesmo o uso de doses baixas iniciais em ensaios como o de Lin *et al.* (2021) ou plataformas alternativas como *CAR-NK* (Burger *et al.*, 2023) não isenta o paciente do risco de eventos neurológicos graves decorrentes da manipulação imune direta no parênquima cerebral.

A análise dos dados de segurança indica que a via periférica, embora mais tolerável sistemicamente (Bagley *et al.*, 2024b), apresenta uma limitação de eficácia que não justifica a sua preferência em detrimento da via locorregional. Por outro lado, a via direta exige que a equipe assistencial esteja preparada para o manejo da hipertensão intracraniana aguda. Outros trabalhos, como os de Liu *et al.* (2023) e Barish *et al.* (2025), reforçam que a especificidade do alvo (*GD2* ou Clorotoxina) e a arquitetura do receptor *CAR* podem influenciar o perfil de neurotoxicidade, mas o fator determinante para a gravidade parece ser a carga inflamatória gerada pela expansão celular em um espaço inexpandível. A superação deste paradoxo (maximizar o efeito antitumoral sem causar danos estruturais ao cérebro) permanece como o alvo principal para a próxima geração de ensaios clínicos, que possivelmente integrarão "interruptores de segurança" genéticos, como os explorados no design de células editadas por *CRISPR* de Li *et al.* (2026) ou produtos de infusão com regulação de *PD1* discutidos por Tang *et al.* (2022).

#### 4.4. Limitações do Estudo

Embora esta revisão sistemática e metanálise forneça uma síntese quantitativa inédita e rigorosa sobre a terapia *CAR* no glioblastoma recorrente, diversas limitações devem ser reconhecidas para a interpretação cautelosa dos achados. A primeira e mais proeminente limitação reside na natureza dos estudos primários incluídos. Por se tratar majoritariamente de ensaios clínicos de Fase 1 ou 1/2, os tamanhos amostrais são restritos, o que confere intervalos de confiança mais amplos em determinados desfechos e limita a generalização imediata dos resultados para a população neuro-oncológica em larga escala. Além disso, o desenho de braço único de todos os 12 ensaios impede a comparação direta com terapias de resgate convencionais, permitindo apenas a estimativa de incidência bruta.

Outro fator crítico é a heterogeneidade biológica e metodológica entre os protocolos. Apesar de o modelo de Efeitos Fixos ter demonstrado alta consistência estatística ( $I^2 = 0\%$ ), os alvos antigênicos variaram significativamente entre EGFRvIII (Tang et al., 2022), IL 13R $\alpha$ 2 (Brown et al., 2024), HER2 (Burger et al., 2023), EphA2 (Lin et al., 2021), GD2 (Liu et al., 2023) e o uso de clorotoxina (Barish et al., 2025). Essa diversidade de alvos, somada às diferentes plataformas de manufatura — incluindo edições genéticas via CRISPR (Li et al., 2026) e a utilização de células NK (Burger et al., 2023) —, sugere que o efeito agrupado de 4,06% de eficácia é uma representação média de tecnologias que ainda se encontram em diferentes estágios de maturação biotecnológica.

Adicionalmente, as variações nas vias de administração (intravenosa, intracavitária e intraventricular) e nos diferentes regimes de

escalonamento de dose dificultam a identificação precisa de um protocolo otimizado. A exclusão de alguns estudos da análise quantitativa de segurança, devido à ausência de reporte detalhado de eventos por pacientes únicos, também pode ter restringido a amostragem final de desfechos de toxicidade grave. Por fim, muitos dos dados apresentados em ensaios de alto impacto, como os de Bagley *et al.* (2024a) e Choi *et al.* (2024), são oriundos de análises interinas. Isso significa que a durabilidade da resposta em longo prazo e o impacto real na sobrevida global ainda podem sofrer ajustes conforme essas coortes completarem o tempo de acompanhamento previsto, dado o caráter recente de grande parte das publicações incluídas.

## **5. CONCLUSÃO**

A presente revisão sistemática e metanálise permitiu consolidar evidências de que a terapia CAR para o glioblastoma recorrente apresenta uma taxa de resposta objetiva agrupada de 4,06%. Este índice quantifica de forma rigorosa o hiato terapêutico imposto pela heterogeneidade antigênica e pelo escape clonal, confirmando que a utilização de alvos únicos é insuficiente para sustentar remissões clínicas duradouras no microambiente hostil do sistema nervoso central. A marcante consistência estatística observada entre os diferentes estudos, com heterogeneidade nula ( $I^2 = 0\%$ ), reforça que esse baixo desempenho inicial é uma constante metodológica nos atuais ensaios de Fase 1, independentemente da plataforma tecnológica utilizada.

No que tange ao perfil de segurança, os achados revelam um cenário de alta atividade biológica e engajamento imune, refletido pela incidência de 89,08% de toxicidades leves. Paralelamente, o

registro de 33,76% de eventos adversos de grau igual ou superior a 3 evidencia o paradoxo locorregional: a via de administração necessária para superar a barreira hematoencefálica e maximizar a entrega das células é a mesma que precipita crises severas de hipertensão intracraniana e edema peritumoral agudo. Dessa forma, a neurotoxicidade grave consolida-se como o principal fator limitante para o escalonamento da dose e para a expansão segura da técnica na prática neuro-oncológica.

Em última análise, infere-se que a imunoterapia adotiva celular em gliomas é clinicamente factível e biologicamente ativa, porém sua evolução como modalidade terapêutica padrão depende obrigatoriamente do desenvolvimento de construtos bivalentes ou multivalentes e de mecanismos mais refinados de controle da resposta inflamatória aguda. A estabilidade dos dados apresentados nesta síntese quantitativa serve como base fundamentada para o desenho de futuras coortes que busquem harmonizar a eficácia da entrega direta de células com a preservação da integridade estrutural e funcional do parênquima cerebral.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAGLEY, S. J. *et al.* Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13R $\alpha$ 2 in recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results. **Nature Medicine**, v. 30, n. 5, p. 1320-1329, 2024a. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02893-z>

BAGLEY, S. J. *et al.* Repeated peripheral infusions of anti-EGFRvIII CAR T cells in recurrent glioblastoma. **Nature Cancer**, 2024b. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00709-6>

BAGLEY, S. J. *et al.* Intracerebroventricular bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL-13R $\alpha$ 2 in recurrent glioblastoma: a phase 1 trial. **Nature Medicine**, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03745-0>

BARISH, M. E. *et al.* Chlorotoxin-directed CAR T cell therapy for recurrent glioblastoma: Interim clinical experience demonstrating feasibility and safety. **Cell Reports Medicine**, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102302>

BORENSTEIN, M. *et al.* A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, v. 1, n. 2, p. 97-111, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/jrsm.12>

BORENSTEIN, M. *et al.* **Introduction to meta-analysis**. 2. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2021. Disponível em: [https://www.agropustaka.id/wp-content/uploads/2020/04/agropustaka.id\\_buku\\_Introduction-to-Meta-Analysis.pdf](https://www.agropustaka.id/wp-content/uploads/2020/04/agropustaka.id_buku_Introduction-to-Meta-Analysis.pdf).

BROWN, C. E. *et al.* Off-the-shelf, steroid-resistant, IL13R $\alpha$ 2-specific CAR T cells for treatment of glioblastoma. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 1-15, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/nc/neuonc/noac024>

BROWN, C. E. *et al.* Locoregional delivery of IL-13R $\alpha$ 2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase 1 trial. **Nature Medicine**, v. 30, n. 4, p. 1012-1021, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02875-1>

BURGER, M. C. *et al.* Intracranial injection of natural killer cells engineered with a HER2-targeted chimeric antigen receptor in

patients with recurrent glioblastoma. **Neuro-Oncology**, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad087>

CHOI, B. D. *et al.* Intraventricular CARv3-TEAM-E T Cells in Recurrent Glioblastoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 390, n. 14, p. 1290-1298, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314390>

CORDEIRO, A. M. *et al.* Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, n. 6, p. 428-431, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0100-69912007000600012>.

DAVENPORT, A. J. *et al.* Chimeric antigen receptor T cells form nonclassical and potent immune synapses driving rapid cytotoxicity. **Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)**, v. 115, n. 9, p. E2068-E2076, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1716266115>

ERIKSEN, M. B.; FRANDSEN, T. F. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. **Journal of the Medical Library Association**, v. 106, n. 4, p. 420-431, 2018. DOI: <https://doi.org/10.5195/jmla.2018.345>.

FREEMAN, M. F.; TUKEY, J. W. Transformations related to the angular and the square root. **The Annals of Mathematical Statistics**, v. 21, n. 4, p. 607-611, 1950. DOI: <https://doi.org/10.1214/aoms/1177729756>.

HIGGINS, J. P. *et al.* Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, v. 327, n. 7414, p. 557-560, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.

HIGGINS, J. P. T. *et al.* (Ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Version 6.3 (updated February 2022).

Cochrane, 2022. Disponível em:  
<https://training.cochrane.org/handbook>.

HOSSEINI, M. S. *et al.* Formulating research questions for evidence-based studies. **Journal of Medicine, Surgery, and Public Health**, v. 2, p. 100046, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gjmedi.2023.100046>.

LARSON, R. C.; MAUS, M. V. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells. **Nature Reviews Cancer**, v. 21, n. 3, p. 145-161, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00323-z>

LI, Y. *et al.* Intrathecal CRISPR-edited allogeneic IL-13R $\alpha$ 2 CAR T Cells for recurrent high-grade Glioma: preclinical characterization and phase I trial. **Nature Communications**, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-68112-6>

LIN, Q. *et al.* First-in-Human Trial of EphA2-Redirected CAR T-Cells in Patients With Recurrent Glioblastoma: A Preliminary Report of Three Cases at the Starting Dose. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 1-9, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.694941>

LIU, Z. *et al.* Safety and antitumor activity of GD2-Specific 4SCAR-T cells in patients with glioblastoma. **Molecular Cancer**, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01711-9>

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 2016. DOI:

<https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

OWENS, J. K. Systematic reviews: Brief overview of methods, limitations, and resources. **Nurse Author & Editor**, v. 31, n. 3-4, p. 69-72, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/nae2.28>.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, p. n71, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

PAGE, M. J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 31, n. 2, p. e2022107, 2022. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742022000201700](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742022000201700).

R CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing**. Viena, Áustria: R Foundation for Statistical Computing, 2024. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.

ROSENBERG, M. S. The file-drawer problem revisited: a general weighted method for calculating fail-safe numbers in meta-analysis. **Evolution**, v. 59, n. 2, p. 464-468, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2005.tb01004.x>.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0103-21002007000200001>.

SADELAIN, M.; BRENTJENS, R.; RIVIÈRE, I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. **Cancer Discovery**, v. 3, n. 4, p. 388-398, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0548>.

SLIM, K. *et al.* Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. **ANZ Journal of Surgery**, v. 73, n. 9, p. 712-716, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x>.

STERNE, J. A. *et al.* Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. **BMJ**, v. 343, d4002, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4002>.

TANG, X. *et al.* PD1 Expression in EGFRvIII-Directed CAR T Cell Infusion Product for Glioblastoma Is Associated with Clinical Response. **Frontiers in Immunology**, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.872756>.

THE JAMOVİ PROJECT. **JAMOVİ** (Version 2.6) [Computer Software], 2024. Disponível em: <https://www.jamovi.org>.

UMAN, L. S. Systematic reviews and meta-analyses. **Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 57-59, 2011. PMCID: PMC3024725 PMID: 21286370.

VIECHTBAUER, W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. **Journal of Statistical Software**, v. 36, n. 3, p. 1-48, 2010. DOI: <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>.

---

## APÊNDICES

### PROMPT DE COMANDO EXATO UTILIZADO NA FIGURA 1:

"Diagrama esquemático infográfico médico limpo, profissional e em alta resolução de uma estrutura de proteína de Receptor de

Antígeno Quimérico (CAR), cores vívidas e rótulos bem posicionados. O fundo deve ser branco puro. Todos os rótulos estão em uma fonte sem serifa precisa em português. Estrutura de cima para baixo: O scFv: No canto superior esquerdo, dois blocos retangulares arredondados rotulados como *VL* (rosa claro) e *VH* (rosa escuro) conectados por um fio vermelho. Apontando para o fio vermelho de cima para baixo há uma seta preta com o texto "*Linker*". Apontando para a direita a partir do *VH* há uma seta rotulada "Domínio Variável da Cadeia Pesada". Apontando para a direita a partir do *VL* há uma seta rotulada "Domínio Variável da Cadeia Leve". Na extremidade esquerda, uma chave agrupa toda essa estrutura superior com o texto "*scFv* (Fragmento Variável de Cadeia Única)". Dobradiça/Membrana: Abaixo do *scFv*, uma espiral helicoidal vermelha (dobradiça). Apontando para ela a partir da direita há uma seta rotulada "Domínio de Dobradiça (*Hinge*)". Abaixo da espiral há uma bicamada fosfolipídica horizontal (cabeças circulares roxas, caudas roxas claras) que se desvanece nas bordas. Embutida nela, há uma espiral helicoidal verde (domínio de transmembrana). Apontando para a bicamada a partir da esquerda há uma seta rotulada "Bicamada Fosfolipídica". Apontando para a espiral verde a partir da direita há uma seta rotulada "Domínio de Transmembrana". Domínios Intracelulares: Abaixo da membrana há três blocos retangulares com gradiente roxo claro empilhados verticalmente. O bloco roxo superior tem uma seta apontando para a direita rotulada "*CM1* (*CD28, CD137, CD40* etc)". O bloco roxo do meio tem uma seta apontando para a direita rotulada "*CM2* (*CD134, CD278, CD27* etc)". O bloco roxo inferior é composto por três segmentos horizontais. Na extremidade esquerda, uma chave agrupa este bloco inferior específico com o texto "Domínio de Sinalização Primária (*CD3ζ*)". Estética: Todas as linhas são pretas e de traços limpos. As setas são

precisas. O sombreamento nos blocos é sutil. A composição é limpa, organizada e cientificamente precisa".

## **PROMPT DE COMANDO EXATO UTILIZADO NA FIGURA 2:**

"Diagrama esquemático infográfico médico bidimensional limpo, profissional e em alta resolução, ilustrando a sinapse imunológica e os mecanismos citotóxicos entre uma Célula *CAR-T* e uma Célula Cancerígena. O fundo deve ser branco. Todos os rótulos estão em uma fonte sem serifa precisa em português. A composição é dividida em painel superior e inferior, interagindo no centro: Parte Superior (Célula *CAR-T*): No canto superior direito, o texto grande em preto/negrito: "Célula *CAR-T*"; Uma membrana de bicamada fosfolipídica desenhada na cor azul, curvando-se para baixo no centro; Inserido nesta membrana azul, um receptor *CAR* apontando para baixo. Domínios intracelulares do *CAR* (acima da membrana azul): Uma chave à esquerda agrupa esses domínios com o texto "Domínios Internos de Sinalização". Seta apontando para o módulo superior (laranja): "*CD3ζ*". Seta apontando para o módulo do meio (azul médio): "*CM2, NFAT* ou *IL - 2Rβ*". Seta apontando para o módulo inferior (azul claro): "*CM1* (ex: *CD28, 4-1BB*)". Domínios transmembrana e extracelular: Uma seta aponta para o segmento cilíndrico azul escuro cruzando a membrana rotulada "Domínio de Transmembrana". Uma seta aponta para a haste de conexão rotulada "Dobradiça (*Hinge*)". Na extremidade inferior, dois blocos azuis representam *VH* e *VL*, agrupados por uma chave à direita com o texto "*scFv* (Fragmento Variável de Cadeia Única)". Liberação de vesículas: À direita do receptor, a membrana azul forma uma invaginação liberando moléculas. Uma seta preta aponta para a invaginação rotulada "Vesícula Citolítica". A Sinapse: Do lado esquerdo, uma grande chave vertical engloba todo o espaço de interação entre o receptor azul e o alvo laranja, rotulada "Sinapse

Imunológica". Parte Inferior (Célula Cancerígena): No canto inferior esquerdo, o texto grande em preto/negrito: "CÉLULA CANCERÍGENA". Uma membrana de bicamada fosfolipídica desenhada em tons de laranja/avermelhado, paralela à membrana azul. Surgindo da membrana laranja para cima, um receptor em forma de "Y" (laranja) que se liga perfeitamente ao *scFv* azul. Uma seta aponta para ele com o texto "Receptor de Superfície Tumoral (Antígeno Alvo)". Lado Direito (Mecanismos Citotóxicos): Caindo da Vesícula Citolítica superior há moléculas geométricas: triângulos verdes e círculos verdes texturizados. Uma seta aponta para os triângulos rotulada "*Perforinas*". Uma seta aponta para os círculos rotulada "*Granzimas*". Na membrana inferior laranja, os triângulos verdes se aglomeram formando um poro/canal transmembrana verde. Setas pretas dinâmicas indicam as *Granzimas* (círculos verdes) atravessando este canal verde para o interior (citosol) da célula inferior. No citosol (fundo laranja claro inferior direito), uma seta vai da *granzima* até um ciclo de setas finas rotulado "Cascata de *Caspases*". Uma pequena seta sai da cascata e aponta para uma forma celular ameboide e irregular rotulada "Indução de Apoptose". No fundo inferior central, a palavra "Apoptose" inicia uma linha pontilhada que se estende para a extrema direita. Na extrema direita, a membrana laranja apresenta uma ruptura. Uma seta aponta para a área rompida com o texto "Lise da Membrana Celular". Fragmentos circulares laranjas se desprendendo dessa borda rompida têm uma seta indicando "Corpos Apoptóticos". Estética: Linhas pretas de contorno limpo, visual 2D estilo "flat design" vetorial. Sombreamento sutil para dar volume à bicamada fosfolipídica e aos receptores. Rigor científico nas conexões celulares".

**CÓDIGO DE PROGRAMAÇÃO EXATO UTILIZADO NA FIGURA 7:** "----  
config: layout: fixed --- **flowchart** LR A["Administração  
Locorregional<br>Intraventricular/Intratecal"] --> B("Bypass da  
Barreira Hematoencefálica") B --> C{"Reconhecimento Tumoral  
Imediato"} C -- Efeito Desejado --> D["Alta Penetração e Eficácia"] C --  
Efeito Adverso --> E["Expansão Clonal e Liberação Maciça de  
Citocinas"] E --> F("Quebra da Barreira Hemato-Liquórica") F -->  
G("Edema Peritumoral / ICANS") G --> H{"Caixa Craniana Rígida"} H --  
Sem espaço de expansão --> I["Hipertensão Intracraniana e  
Neurotoxicidade Limitante"] I:::Danger classDef danger  
fill:#f8d7da,stroke:#dc3545,stroke-width:2px style A  
fill:#00C853,stroke:#000000 style B fill:#C8E6C9 style C fill:#FFF9C4  
style D fill:#00C853 style E fill:#FFF9C4 style F fill:#FFE0B2 style G  
fill:#FFCDD2 style H fill:#dc3545 style I fill:#ea1919,stroke:#000000". O  
código de programação foi desestruturado da formação original  
para não alocar espaço de maneira demasiada na página, a  
estrutura original encontra-se no material suplementar registrado  
na plataforma ZENODO.

---

## DECLARAÇÃO FORMAL DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores deixam declarado de maneira formal que não existem quaisquer tipos de conflitos de interesse.

## DECLARAÇÃO FORMAL SOBRE FONTE DE FINANCIAMENTO

Os autores deixam declarado de maneira formal que a presente pesquisa não recebeu financiamento de agências de fomento governamentais ou bolsas institucionais para a sua produção.

## INFORMAÇÕES ADICIONAIS

- Esse estudo possui material suplementar registrado previamente na plataforma ZENODO (Disponível no link: <https://doi.org/10.5281/zenodo.19827004>).
- Essa revisão possui registro prévio de projeto da pesquisa para ampliar o rigor científico e caráter de transparência do estudo, esse registro foi feito por meio da plataforma PROSPERO com o CRD (ID): **420261366203** (Encontra-se disponível no seguinte link de acesso: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420261366203>)

---

<sup>1</sup> Graduado em Enfermagem pelo Centro Universitário CESMAC, Pós-graduando (Lato Sensu) em Hemoterapia e Terapia Celular pela Faculdade Iguaçu (FI), Avaliador da revista CLINICS do Hospital das Clínicas de São Paulo, Avaliador Especialista convidado do Metascience Novelty Indicators Challenger da Universidade de Sussex (Brighton) em parceria com o Governo do Reino Unido (UK).

E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes:

<http://lattes.cnpq.br/4285524447816279>. ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-8393-687X>

<sup>2</sup> Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de Alagoas, Pós-graduada (Lato Sensu) Especialização em Residência de Enfermagem em Atendimento Pré-hospitalar pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Pós-graduada (Lato Sensu) em Interpretação de Exames Laboratoriais Para Profissionais de Saúde e Enfermagem Forense, Ambas pela UNYLEYA, Pós-graduada (Stricto Sensu, Mestrado Profissional) em Ensino na Saúde pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Docente do Centro Universitário CESMAC. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes:

[acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes:

<http://lattes.cnpq.br/4540086101410239>. ORCID:

<https://orcid.org/0000-0001-8225-0254>

<sup>3</sup> Graduado em Nutrição pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Pós-graduado (Stricto Sensu, Mestrado) em Epidemiologia dos Agravos Nutricionais pela Faculdade de Nutrição (FANUT), Pós-graduado (Stricto Sensu, Doutorado) em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe (UFS), Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Docente Permanente da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7852778473241162>.

[acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7852778473241162>.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8453-017X>

<sup>4</sup> Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Pós-graduada (Lato Sensu) em Gestão em Saúde pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Pós-graduada (Stricto

Sensu, Mestrado) em Enfermagem pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Docente do Centro Universitário CESMAC. E-mail:

[acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes:

<http://lattes.cnpq.br/0499899987858915>. ORCID:

<https://orcid.org/0000-0003-3465-6246>

<sup>5</sup> Graduado em Farmácia pela Universidade Salvador (UNIFACS) e Pós-graduado (Lato Sensu) em Farmácia Hospitalar e Clínica pelo Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade Industrial (ICTQ). E-mail:

[acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes:

<https://lattes.cnpq.br/2410695991606644>. ORCID:

<https://orcid.org/0009-0009-5020-040X>

<sup>6</sup> Graduada em Enfermagem pelo Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU), Pós-graduanda (Stricto Sensu, Mestrado) em Biotecnologia na Universidade de Mogi das Cruzes (UMC). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3176552777814760>. ORCID:

<https://orcid.org/0009-0009-6194-0630>

<sup>7</sup> Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Pós-graduada (Lato Sensu) em Educação Profissional na Área de Saúde pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Pós-graduada (Lato Sensu) em Enfermagem e Obstetrícia pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Docente do Centro

Universitário CESMAC. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7669918869617511>. ORCID:

<https://orcid.org/0009-0007-9861-2505>.

<sup>8</sup> Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Pós-graduada (Lato Sensu) em Docência em Ensino Superior

pelo Centro Universitário CESMAC, Pós-graduada (Lato Sensu) em Saúde Pública pelo Centro Universitário CESMAC, Docente do Centro Universitário CESMAC. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7626392463342379>.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7210-0834>

<sup>9</sup> Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de Alagoas, Pós-graduada (Lato Sensu) Especialização/Residência em Enfermagem pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Pós-graduada (Lato Sensu) em Docência em Ensino Superior pelo Centro Universitário CESMAC, Pós-graduada (Stricto Sensu, Mestrado) em Enfermagem pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). E-Mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5331749581037709>.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4630-6956>

<sup>10</sup> Graduado em Ciências, com Licenciatura em Biologia pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Graduado em Enfermagem e Obstetrícia pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Pós-graduado (Lato Sensu) em Formação para a Docência do Ensino Superior pela Fundação Educacional Jayme de Altavila (FEJAL), Pós-graduado (Lato Sensu) em Fisiologia Geral, Animal Comparada e Humana pela Fundação Educacional Jayme de Altavila (FEJAL), Pós-graduado (Lato Sensu) em Estomaterapia pela EDUCAMINAS, Pós-graduado (Stricto Sensu, Mestrado) em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Docente do Centro Universitário CESMAC. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <https://lattes.cnpq.br/0409382522656260>. ORCID:

<http://orcid.org/0000-0003-3295-1006>

<sup>11</sup> Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Mestre em Química e Biotecnologia pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Doutora em Química e Biotecnologia pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Pós-doutora em Química e Biotecnologia pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Docente do Centro Universitário CESMAC. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2301283189029196>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-138X>