

# **Análises e procedimentos de Enfermagem perante pacientes apresentando neurotoxicidades oriundas da Imunoterapia de Células modificadas por Receptores de Antígenos Quiméricos (CARs) em Células Linfocitárias T: Uma revisão sistemática**

**Nursing analyses and procedures for patients with neurotoxicities arising from Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Immunotherapy: A systematic review**

**Análisis y procedimientos de Enfermería ante pacientes con neurotoxicidades derivadas de la Inmunoterapia con Células T modificadas por Receptores de Antígenos Quiméricos (CAR): Una revisión sistemática**

Recebido: 08/09/2025 | Revisado: 15/09/2025 | Aceitado: 15/09/2025 | Publicado: 16/09/2025

**Leandro Maia Leão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8393-687X>  
Centro Universitário CESMAC, Brasil  
E-mail: leandro-maia-@hotmail.com

**Moisés Davi da Silva Bomfim**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8834-8612>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: davibomfim78@gmail.com

**Uirassú Tupinambá Silva de Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5760-5516>  
Centro Universitário CESMAC, Brasil  
E-mail: uirassu.lima@cesmac.edu.br

**Ednólia Nobre Lopes de Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9861-2505>  
Centro Universitário CESMAC, Brasil  
Serviço de Atendimento Móvel de Urgência SAMU, Brasil  
E-mail: nobreednolia@gmail.com

**Ellen Aline Moya Nicolau Pieper**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6194-0630>  
Universidade de Mogi das Cruzes, Brasil  
E-mail: ellen.moya@hotmail.com

**Ticiane Rosa de Carvalho Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7210-0834>  
Centro Universitário CESMAC, Brasil  
E-mail: ticianerosa207@gmail.com

**Kleytonn Giann Silva de Santana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9766-4564>  
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Brasil  
E-mail: ktmsantana@gmail.com

**Dallyne Rebeca Santos Tojal**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0033-9599>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: dallynerebeca15@gmail.com

**Sofia Vieira da Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6653-1484>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: sofiacosta.dbv@gmail.com

**Lucas dos Santos Santana**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4692-9912>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: lucassantossantana2001@gmail.com

**Luciana da Silva Viana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-138X>  
Centro Universitário CESMAC, Brasil  
E-mail: luciana.viana@cesmac.edu.br

## Resumo

A Imunoterapia CAR-T representa uma revolução inovadora no tratamento de malignidades hematológicas, embora seu sucesso seja contrabalançado por um perfil de neurotoxicidade único e potencialmente fatal, notadamente a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS) e Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS). Objetivou-se sintetizar e analisar sistematicamente as evidências científicas concerne procedimentos e intervenções de enfermagem para o monitoramento, avaliação e manejo dos efeitos adversos em pacientes que apresentem neurotoxicidades associadas a imunoterapia CAR-T. Realizou-se uma revisão sistemática seguindo diretrizes do PRISMA2020, com síntese narrativa orientada pela diretriz SWiM (Synthesis Without Meta-Analysis) e realizada Análise de Conteúdo de Bardin. As buscas ocorreram nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scopus, Embase e BVS. Após aplicados critérios de inclusão e exclusão, 44 documentos foram utilizados na presente revisão. A pesquisa demonstra que a enfermagem especializada é fundamental na segurança do paciente, atuando na detecção precoce das neurotoxicidades através de monitoramento rigoroso e da aplicação de ferramentas padronizadas, como o escore ICE para avaliação neurológica. As intervenções de enfermagem abrangem desde cuidados de suporte até a administração de terapias de resgate, como Tocilizumabe e Corticosteroides, e o escalonamento do cuidado para a UTI. Além da fase aguda, o papel da enfermagem é vital na gestão de complicações tardias, como a Hipogamaglobulinemia e a Aplasia de Células B, coordenando planos de sobrevivência e educação do paciente. A conclusão reforça que a Enfermagem de Práticas Avançadas é um componente indispensável para mitigar a morbimortalidade, visando garantir o sucesso da imunoterapia CAR-T.

**Palavras-chave:** Enfermagem; Assistência de Enfermagem; Terapia por Receptor de Antígeno Quimérico; Terapia CAR com Células T; Síndromes Neurotóxicas.

## Abstract

CAR-T immunotherapy represents an innovative revolution in the treatment of hematological malignancies, although its success is counterbalanced by a unique and potentially fatal neurotoxicity profile, notably Cytokine Release Syndrome (CRS) and Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS). The objective was to systematically synthesize and analyze the scientific evidence concerning nursing procedures and interventions for the monitoring, assessment, and management of adverse effects in patients presenting with neurotoxicities associated with CAR-T immunotherapy. A systematic review was conducted following the PRISMA2020 guidelines, with a narrative synthesis guided by the SWiM (Synthesis Without Meta-Analysis) guideline, and Bardin's Content Analysis was performed. The searches were carried out in the PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, and VHL databases. After applying inclusion and exclusion criteria, 44 documents were used in this review. The research demonstrates that specialized nursing is fundamental to patient safety, acting in the early detection of neurotoxicities through rigorous monitoring and the application of standardized tools, such as the ICE score for neurological assessment. Nursing interventions range from supportive care to the administration of rescue therapies, such as Tocilizumab and Corticosteroids, and the escalation of care to the ICU. Beyond the acute phase, the role of nursing is vital in managing late complications, such as Hypogammaglobulinemia and B-Cell Aplasia, by coordinating survivorship plans and patient education. The conclusion reinforces that Advanced Practice Nursing is an indispensable component to mitigate morbidity and mortality, aiming to ensure the success of CAR-T immunotherapy.

**Keywords:** Nursing; Nursing Care; Chimeric Antigen Receptor Therapy; CAR T Cells Therapy; Neurotoxicity Syndromes.

## Resumen

La inmunoterapia CAR-T representa una revolución innovadora en el tratamiento de neoplasias hematológicas, aunque su éxito se ve contrarrestado por un perfil de neurotoxicidad único y potencialmente fatal, destacando el Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS) y el Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Efectoras Inmunes (ICANS). El objetivo fue sintetizar y analizar sistemáticamente la evidencia científica sobre los procedimientos e intervenciones de enfermería para el monitoreo, evaluación y manejo de los efectos adversos en pacientes que presentan neurotoxicidades asociadas a la inmunoterapia CAR-T. Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices de PRISMA2020, con una síntesis narrativa orientada por la directriz SWiM (Synthesis Without Meta-Analysis) y se aplicó el Análisis de Contenido de Bardin. Las búsquedas se realizaron en las bases de datos PubMed, Web of Science, Scopus, Embase y BVS. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se utilizaron 44 documentos en la presente revisión. La investigación demuestra que la enfermería especializada es fundamental en la seguridad del paciente, actuando en la detección precoz de las neurotoxicidades a través de una monitorización rigurosa y la aplicación de herramientas estandarizadas, como la puntuación ICE para la evaluación neurológica. Las intervenciones de enfermería abarcan desde cuidados de soporte hasta la administración de terapias de rescate, como Tocilizumab y Corticosteroides, y la intensificación del cuidado a la UCI. Además de la fase aguda, el papel de la enfermería es vital en la gestión de complicaciones tardías, como la Hipogammaglobulinemia y la Aplasia de Células B, coordinando planes de supervivencia y la educación del paciente. La conclusión refuerza que la Enfermería de Práctica Avanzada es un

componente indispensable para mitigar la morbilidad, con el fin de garantizar el éxito de la inmunoterapia CAR-T.

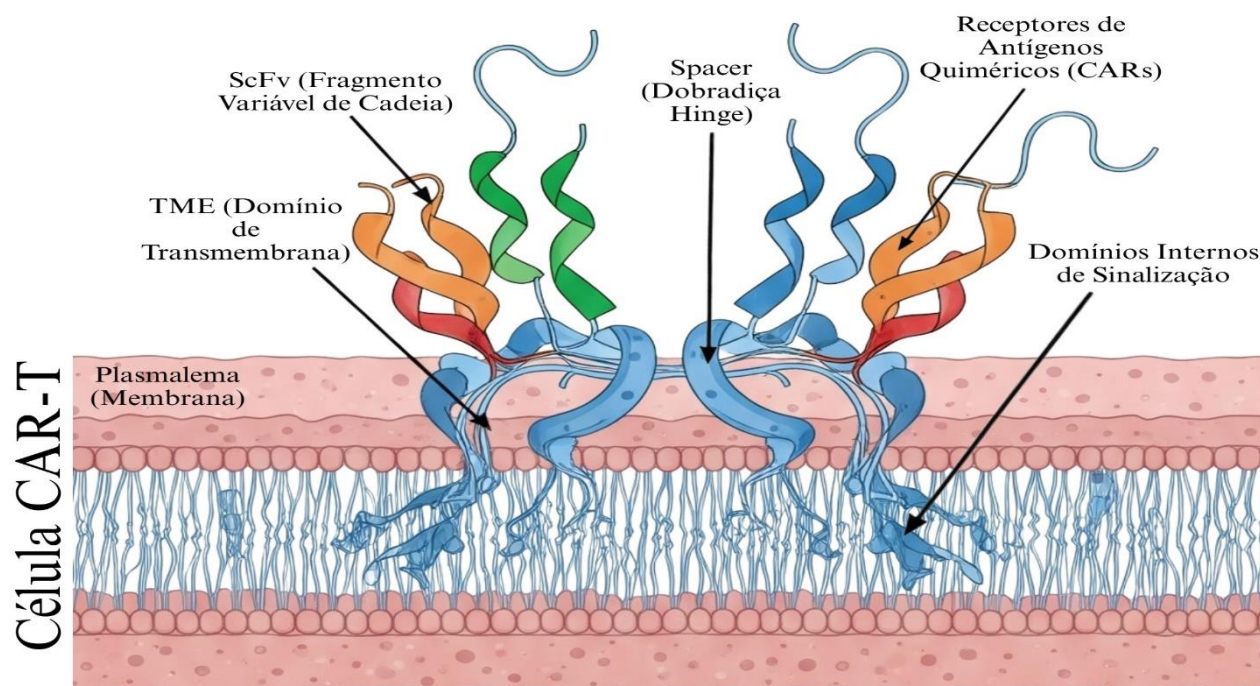
**Palabras clave:** Enfermería; Atención de Enfermería; Terapia de Receptores de Antígenos Quiméricos; Terapia con Células T CAR; Síndromes de Neurotoxicidad.

## 1. Introdução

Esta revisão sistemática teve como objeto de pesquisa e análise a Imunoterapia de Células modificadas por Receptores de Antígenos Quiméricos em Linfócitos T (Células *CAR-T*), os efeitos adversos que ela pode causar, como a Síndrome de Tempestade de Citocinas (*CRS*) e a Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (*ICANS*), e as análises e procedimentos que a equipe de enfermagem deve seguir perante o surgimento dessas toxicidades em pacientes que utilizam as células *CAR-T*. O estudo realizado abrangeu diversas fontes de produção científica, perpassando assuntos como a capacidade terapêutica, os efeitos adversos propriamente ditos, o manejo dos mesmos pelas equipes de saúde, o manejo específico da equipe de enfermagem, as limitações desses protocolos e também a importância desse conhecimento para a enfermagem na área oncológica de caráter inovador que vem emergindo. A justificativa desse estudo ocorreu pela necessidade notória de sintetizar e ampliar o *corpus* de evidências científicas sobre manejo de equipes de enfermagem perante esses efeitos adversos, , uma necessidade confirmada por pesquisas que identificaram as lacunas de treinamento relatadas pelos próprios enfermeiros da área (Kenyon *et al.*, 2024).

A Imunoterapia Celular Adotiva (ICA), especificamente a Imunoterapia com Linfócitos T geneticamente modificados para expressar Receptores de Antígenos Quiméricos (*CAR-T*), consolidou-se como um dos avanços mais transformadores na oncologia moderna (Leão, 2025). Esta tecnologia, que reprograma as células T do próprio paciente por meio de um vetor lentiviral ou retroviral, que carrega o gene *CAR* para sua adesão ao material genético da célula T, faz com que a célula produza proteínas de membrana específicas daquele gene *CAR*, transformando-as assim em Células *CAR-T*, que reconhecem e eliminam células tumorais com alta especificidade (Leão *et al.*, 2025a). Uma imagem ampliada em esquema didático de como é um Receptor de Antígeno Quimérico pode ser melhor visualizada na Figura 1.

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



Legenda: A figura ilustra os componentes moleculares de um Receptor de Antígeno Quimérico (CAR) expresso na superfície de um Linfócito T (Modificado em Célula CAR-T), ancorado no Plasmalema (Membrana Celular). O receptor é composto por um domínio extracelular, que inclui o Fragmento Variável de Cadeia (ScFv) responsável por reconhecer e se ligar ao antígeno alvo, e um Espaçador (Spacer, Dobradiça ou Hinge) que confere flexibilidade e resistência ao receptor. O Domínio de Transmembrana (TME) ancora a estrutura na membrana da célula CAR-T. Na porção intracelular, os Domínios Internos de Sinalização são responsáveis por desencadear a ativação massiva das células CAR-T após a ligação com o antígeno alvo, resultando na resposta antitumoral e na potencial liberação de citocinas.

Nota: Essa figura foi criada com o software Gemini 2.5 Pro Advanced, em 28 de agosto de 2025, com o prompt exato "Crie uma ilustração científica em 2D, estilo figura de livro didático, mostrando a estrutura de dois Receptores de Antígenos Quiméricos (CARs) inseridos em uma membrana celular. A visão deve ser um corte transversal da membrana, com fundo branco e linhas claras e definidas. Componentes e Estrutura: Membrana Celular: Na parte inferior, desenhe uma bicamada fosfolipídica representando o Plasmalema (Membrana). As cabeças dos fosfolípidios devem ser rosadas e as caudas lipídicas de um tom mais claro. No lado esquerdo, adicione o rótulo vertical "Célula CAR-T". Receptores CAR: Mostre dois receptores idênticos, lado a lado, inseridos na membrana. Cada receptor é composto por três seções: Domínio Extracelular (fora da célula): No topo, um ScFv (Fragmento Variável de Cadeia), formado por duas fitas proteicas entrelaçadas, uma verde e uma laranja. Abaixo do ScFv, um Spacer (Dobradiça Hinge), uma estrutura proteica azul que conecta a parte superior ao resto do receptor e se liga ao receptor vizinho. Domínio Transmembrana (atravessando a membrana): Uma pequena hélice de cor vermelha, chamada TME (Domínio de Transmembrana), que ancora o receptor na membrana. Domínio Intracelular (dentro da célula): Abaixo da membrana, desenhe os Domínios Internos de Sinalização, representados como estruturas proteicas complexas e azuis que se estendem para o citoplasma da célula. Rótulos e Anotações: "Adicione rótulos de texto claros com setas finas e pretas apontando para cada parte específica da estrutura. Os rótulos necessários são: 'Receptores de Antígenos Quiméricos (CARs)', 'ScFv (Fragmento Variável de Cadeia)', 'Spacer (Dobradiça Hinge)', 'TME (Domínio de Transmembrana)', 'Plasmalema (Membrana)' e 'Domínios Internos de Sinalização'. Composição Final: "A imagem deve ser limpa, informativa e anatomicamente correta do ponto de vista esquemático. A paleta de cores deve ser vibrante para diferenciar claramente cada domínio funcional do receptor". Fonte: Autores (2025).

A imunoterapia CAR-T alcançou taxas de remissão completas e duradouras sem precedentes, principalmente em pacientes com malignidades hematológicas refratárias ou recidivadas, como a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B, cujo tratamento geral tem passado por grandes atualizações (Gregory, 2019). E o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) (Neelapu *et al.*, 2017; Schuster *et al.*, 2019; Picanço-Castro *et al.*, 2021; Leão *et al.*, 2025b). O mecanismo de ação envolve a coleta de linfócitos T do paciente por leucaférese, sua modificação genética *ex vivo* para expressar o CAR, expansão em laboratório e, subsequentemente, a reinfusão no paciente, que, no momento da candidatura à terapia, já apresenta frequentemente um elevado nível de ansiedade e depressão (Montoro-Lorite *et al.*, 2025), passando a dispor de um "Medicamento Vivo" ou "Fármaco Vivo" capaz de erradicar o câncer (Santomasso *et al.*, 2021; Gupta *et al.*, 2024; Leão, 2025).

Apesar de sua eficácia notável, a terapia *CAR-T* introduz um paradoxo clínico: seu potente mecanismo de ação é intrinsecamente ligado a um perfil de toxicidade único, agudo e potencialmente fatal (Ferrerri & Bhutani, 2024). Que difere fundamentalmente dos efeitos adversos associados à quimioterapia citotóxica convencional (Brudno & Kochenderfer, 2016; Santomasso *et al.*, 2021; Elmarasi *et al.*, 2024; Leão *et al.*, 2025c).

As duas principais e mais temidas toxicidades são a Síndrome de Liberação de Citocinas (*CRS*) e a Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (*ICANS*) (Gust, Taraseviciute & Turtle, 2018; Morris *et al.*, 2021; Leão *et al.*, 2025a). cujos fatores de risco associados são objeto de intensa investigação (Belloni *et al.*, 2025).

A *CRS* é uma resposta inflamatória sistêmica desencadeada pela ativação massiva das células *CAR-T* e de outras células imunes, resultando em uma "Tempestade de Citocinas" que pode levar a febre alta, hipotensão, hipóxia e disfunção de múltiplos órgãos (Lee *et al.*, 2014; Morris *et al.*, 2021). A *ICANS*, por sua vez, é uma complicação neurológica complexa, cuja fisiopatologia envolve a disrupção da barreira hematoencefálica e a inflamação do sistema nervoso central, manifestando-se com um espectro de sintomas que variam de afasia e confusão a convulsões e edema cerebral fatal (Gust, Taraseviciute & Turtle, 2018; Santomasso *et al.*, 2021; Morris *et al.*, 2021). É importante notar que, em populações específicas como a pediátrica com tumores cerebrais, pode ocorrer uma neurotoxicidade distinta da *ICANS*, conhecida como Neurotoxicidade Associada à Inflamação do Tumor (*TIAN*), que resulta da inflamação local no sítio da doença e exige vigilância para sinais de aumento da pressão intracraniana (Callahan, Haas e Smith, 2023). E diversos fatores clínicos e biológicos sendo associados a um maior risco para o seu desenvolvimento (Belloni *et al.*, 2025).

Neste cenário de alta complexidade, o objeto de estudo desta revisão é a prática de enfermagem avançada, que emerge como um pilar fundamental e indispensável para a segurança do paciente e o sucesso global da imunoterapia *CAR-T* (Kisielewski & Naegele, 2024). A natureza súbita, a rápida progressão e a sobreposição de sintomas das toxicidades exigem uma vigilância contínua e uma capacidade de avaliação especializada que recaem primariamente sobre a equipe de enfermagem (Frey & Porter, 2019; Browne *et al.*, 2021; Ellard *et al.*, 2022). O enfermeiro oncológico, posicionado na linha de frente do cuidado, é o profissional responsável pela monitorização rigorosa, pela detecção precoce de alterações sutis no estado clínico do paciente, pela administração de terapias de resgate e pelo escalonamento do cuidado, atuando como um agente crítico na prevenção da morbidade e mortalidade (Frey & Porter, 2019; Ellard *et al.*, 2022; Gupta *et al.*, 2024).

Portanto, objetivou-se sintetizar e analisar sistematicamente as evidências científicas concerne procedimentos e intervenções de enfermagem para o monitoramento, avaliação e manejo dos efeitos adversos em pacientes que apresentem neurotoxicidades associadas a imunoterapia *CAR-T*. A importância desta revisão reside na crescente expansão do uso da imunoterapia *CAR-T* e na consequente necessidade de consolidar as melhores práticas de enfermagem, padronizar os protocolos de cuidado e fornecer um guia robusto e baseado em evidências para a enfermagem oncológica. Ao preencher uma lacuna na literatura, especialmente no contexto de língua portuguesa, este trabalho visa capacitar os profissionais de enfermagem com o conhecimento necessário para navegar com segurança e eficácia na complexidade do cuidado ao paciente em terapia *CAR-T*, otimizando os desfechos clínicos e a qualidade de vida.

## 2. Métodos

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura (Rother, 2007), de abordagem qualitativa (Pereira *et al.*, 2018) e caráter bibliográfico (Snyder, 2019), conduzida e relatada em conformidade com alguns itens da diretriz *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA2020)* (Moher *et al.*, 2009; Page *et al.*, 2021), alocada como



uma das diretrizes presentes na Rede *EQUATOR*, perpassando os métodos, recursos e limitações desse tipo de estudo (Uman, 2011; Owens, 2021).

Apesar do comum risco de viés esperado em métodos de seleção arbitrária da bibliografia discutida (Cordeiro *et al.*, 2007), sem a utilização de ferramentas de avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, como *AMSTAR 2* para revisões sistemáticas ou *AGREE II* para diretrizes de prática clínica, essa decisão foi deliberada, uma vez que o objetivo primário dessa revisão não foi de conduzir uma metanálise ou uma avaliação comparativa da qualidade metodológica das fontes apresentadas, mas sim realizar uma síntese narrativa do conteúdo e das recomendações provenientes de publicações já consolidadas e de alto impacto na área (Chaney, 2021), sendo assim, foi reconhecida a introdução do viés de seleção na narrativa, não obstante, esse método estabelece a possibilidade de elucidar as amplas descrições dos conceitos aplicados pelo objeto de estudo, como objetivado pela presente revisão (Cordeiro *et al.*, 2007; Chaney, 2021).

Dada a heterogeneidade dos desenhos dos estudos incluídos (diretrizes clínicas, revisões narrativas, estudos descritivos), que impossibilita uma meta-análise quantitativa, a síntese dos resultados foi estruturada com base no protocolo *Synthesis Without Meta-analysis (SWiM)*, que oferece uma abordagem transparente e rigorosa para a síntese narrativa de evidências (Campbell *et al.*, 2020).

O presente estudo teve seu protocolo de pesquisa registrado *a priori* em site de pré-registros, tendo sido optado a realização desse registro na plataforma *ZENODO*, segue o DOI do registro N. 10.5281/zenodo.17082064 (Autores, 2025). O protocolo foi devidamente referenciado no presente artigo, foi salvo em formato *Save Draft* durante o desenvolvimento desta revisão, onde foi publicado somente na data em que o artigo foi submetido para seu devido registro público na íntegra.

O Quadro 1 detalha a aplicação dos 27 itens do checklist *PRISMA2020* na elaboração deste artigo, garantindo a transparência e a completude do relato em suas bases metodológicas.

**Quadro 1** - Checklist PRISMA2020: Itens utilizados e justificativas de suas aplicações.

Item e Localização	CHECKLIST	JUSTIFICATIVA
1. Título	Identificar o relatório como uma revisão sistemática.	O título inclui explicitamente "Uma Revisão Sistemática" para classificar adequadamente o tipo de estudo.
2. Resumo	Fornecer um resumo estruturado.	O resumo segue uma estrutura lógica (Introdução, Objetivos, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão e Referências) para sintetizar o estudo de forma clara.
3. Introdução	Descrever a justificativa para a revisão no contexto do conhecimento existente.	A introdução contextualiza a terapia CAR-T, suas toxicidades e a necessidade de diretrizes de enfermagem, justificando a revisão.
4. Introdução	Fornecer um objetivo explícito ou questão de pesquisa.	O objetivo do estudo é claramente declarado, focando nos procedimentos de enfermagem para o manejo de efeitos adversos.
5. Métodos (Quadro 5)	Especificar os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão).	Os critérios de elegibilidade foram definidos <i>a priori</i> e são apresentados em um quadro para garantir a seleção objetiva dos estudos.
6. Métodos	Especificar as fontes de informação e a data da última busca.	As bases de dados e o período da busca são especificados para garantir a reprodutibilidade.
7. Métodos (Quadro 4)	Apresentar a estratégia de busca completa para pelo menos uma base de dados.	A estratégia de busca completa é detalhada em um quadro para permitir a replicação e validação do processo.
8. Métodos	Especificar o processo de seleção dos estudos (triagem, elegibilidade).	O processo de seleção por três pares de revisores independentes é descrito para demonstrar a mitigação de viés.
9. Métodos	Especificar o processo de extração de dados.	O método de extração de dados por meio de um formulário padronizado é descrito para assegurar a consistência.

10. Métodos (Quadro 3)	Listar e definir os desfechos para os quais os dados foram buscados.	Os desfechos de interesse (manejo de CRS, ICANS, etc.) são definidos na estratégia PICO.
11. Métodos	Listar e definir outros dados que foram extraídos.	A extração de dados como tipo de estudo, população e intervenções é mencionada.
12. Avaliação do Risco de Viés [Não Aplicável]	Especificar os métodos usados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais.	Não foi realizada uma avaliação formal do risco de viés, pois a revisão inclui majoritariamente diretrizes e revisões, onde as ferramentas tradicionais (ex: Cochrane RoB 2, AMNSTAR 2 ou AGREE II) não se aplicam diretamente. A qualidade foi inferida pelas fontes (ex: sociedades médicas e avaliações por pares).
13a. Avaliação das Medidas de Efeito [Não Aplicável]	Especificar as medidas de efeito.	Por ser uma síntese qualitativa sem meta-análise, medidas de efeito quantitativas (como <i>odds ratio</i> ) não foram calculadas.
13b. Métodos	Especificar os métodos usados para tabular ou apresentar visualmente os resultados.	O uso de quadros para síntese (Quadro 7) é especificado como o método de apresentação dos resultados.
13c. Métodos	Descrever os métodos usados para sintetizar os resultados.	A Análise de Conteúdo de Bardin e a diretriz SWiM são descritas como os métodos para a síntese narrativa.
13d. Métodos (Quadro 2)	Descrever os métodos usados para investigar a heterogeneidade.	A heterogeneidade foi abordada qualitativamente na síntese narrativa, conforme recomendado pela diretriz SWiM.
14. Realização de Análise de Meta-Regressão [Não Aplicável]	Descrever os métodos usados para realizar análises de subgrupos ou meta-regressão.	Não foram realizadas análises quantitativas de subgrupos ou meta-regressão devido à natureza qualitativa da síntese.
15. Análise de Sensibilidade [Não Aplicável]	Descrever qualquer análise de sensibilidade realizada.	Análises de sensibilidade não são aplicáveis a uma revisão sistemática com síntese narrativa.
16a. Resultados (Figura 1. Fluxograma PRISMA2020)	Descrever os resultados da busca e do processo de seleção de estudos.	O fluxograma PRISMA2020 apresenta numericamente o processo de seleção, desde a identificação até a inclusão final.
16b. Resultados (Fluxograma PRISMA2020)	Citar estudos que pareciam elegíveis, mas foram excluídos, e justificar as exclusões.	O fluxograma PRISMA2020 detalha o número de estudos excluídos em cada fase e os principais motivos para a exclusão.
17. Resultados (Quadro 7)	Citar cada estudo incluído e apresentar suas características.	O Quadro 7 detalha as características de cada estudo incluído, fornecendo a base de evidências da revisão.
18. Risco de Viés de Cada Estudo Utilizado [Não Aplicável]	Apresentar os resultados da avaliação de risco de viés para cada estudo incluído.	Conforme o item 12, uma avaliação formal de risco de viés não foi realizada.
19. Resultados (Quadro 7)	Para todos os desfechos, apresentar os resultados de cada estudo incluído.	Os principais achados de cada estudo (focados nas intervenções de saúde) são resumidos no Quadro 7.
20a. Discussão	Apresentar os resultados da síntese dos estudos incluídos.	A síntese interpretativa e aprofundada dos resultados é apresentada na seção de Discussão, organizada por eixos temáticos segundo Análise de Conteúdo de Bardin.
20b. Discussão	Apresentar os resultados de qualquer investigação sobre heterogeneidade.	A heterogeneidade nas práticas e diretrizes é explorada e discutida qualitativamente na seção de Discussão.
20c. Análise de Subgrupo, Meta-regressão ou Sensibilidade [Não Aplicável]	Apresentar os resultados de qualquer análise de subgrupo, meta-regressão ou sensibilidade.	Conforme os itens 14 e 15, estas análises não foram realizadas.
21. Discussão	Fornecer uma discussão geral dos resultados no contexto de outras evidências.	A discussão integra os achados da revisão com a literatura mais ampla sobre a imunoterapia CAR-T e cuidados de enfermagem.
22. Discussão	Discutir as limitações da evidência incluída na revisão.	As limitações, como a ausência de ensaios clínicos randomizados sobre intervenções de enfermagem, são abordadas.
23. Discussão	Discutir as limitações do processo de revisão.	As limitações metodológicas da própria revisão, como a exclusão de literatura não revisada por pares, são discutidas.

<b>24. Métodos</b>	Fornecer informações sobre registro e protocolo.	A menção ao desenvolvimento de um protocolo <i>a priori</i> foi incluída na seção Métodos e foi realizado na plataforma ZENODO registrado pela numeração DOI: 10.5281/zenodo.17082064.
<b>25. Fonte de Financiamento [Não Aplicável]</b>	Descrever as fontes de financiamento para a revisão.	Este estudo não recebeu financiamento específico.
<b>26. Declaração Formal de Conflitos de Interesse</b>	Declarar quaisquer conflitos de interesse dos autores.	Os autores do presente estudo, em sua totalidade, não possuem conflitos de interesse a declarar, tendo sido declarada de maneira formal a ausência de conflitos de interesse.
<b>27. Métodos</b>	Descrever a disponibilidade de dados, códigos e outros materiais na sessão materiais suplementares.	Os códigos de programação para criação dos diagramas e o protocolo de pesquisa estão registrados com DOI pela plataforma ZENODO, o DOI para acesso pode ser identificado tanto nos métodos quanto nas referências da presente revisão.

Fonte: Autores (2025).

A síntese dos resultados seguiu os nove itens da diretriz *SWiM*. Essa diretriz é um dos protocolos presentes na Rede *EQUATOR* que seguem os conformes das boas práticas em pesquisa científica e transparência metodológica, garantindo uma abordagem estruturada e conspícua para a apresentação da síntese narrativa, conforme descrito no Quadro 2.

**Quadro 2** - Itens da diretriz *SWiM* aplicados na síntese.

ITEM SWIM	DESCRIÇÃO DA APLICAÇÃO NESSA REVISÃO
<b>1. Agrupamento dos Estudos</b>	Os estudos foram agrupados em quatro categorias temáticas principais, derivadas da Análise de Conteúdo, que formam os subtópicos da Discussão: 1) Fisiopatologia e Manifestações Clínicas; 2) Protocolos de Avaliação e Monitoramento; 3) Intervenções de Enfermagem; e 4) Gestão de Complicações Tardias.
<b>2. Métrica Padronizada</b>	As métricas-chave identificadas foram as escalas de graduação de toxicidade (ex: critérios da ASTCT para CRS e ICANS) e as ferramentas de avaliação (ex: escore ICE). A síntese focou na descrição de como essas métricas são utilizadas na prática de enfermagem.
<b>3. Métodos de Síntese</b>	Foi utilizada uma síntese narrativa, informada pela Análise de Conteúdo. Os achados de cada categoria temática foram resumidos, analisados criticamente e integrados para identificar as melhores práticas, os desafios e limitações.
<b>4. Critérios de Priorização</b>	Foram priorizadas as diretrizes de prática clínica de sociedades de renome (ex: ASCO, EBMT) e revisões sistemáticas que consolidam a prática de enfermagem, por representarem um nível mais alto de evidência e consenso.
<b>5. Investigação da Heterogeneidade</b>	A heterogeneidade nas práticas entre diferentes centros e diretrizes foi explorada qualitativamente na Discussão, comparando as recomendações para o momento da intervenção farmacológica (ex: uso de Tocilizumabe).
<b>6. Certeza da Evidência</b>	A certeza da evidência geral é moderada, baseada principalmente em consenso de especialistas e estudos descritivos. A ausência de ensaios clínicos randomizados sobre intervenções de enfermagem é uma limitação inerente ao campo.
<b>7. Apresentação dos Dados</b>	Os dados foram estruturados em um quadro detalhado (Quadro 7) para caracterizar os estudos incluídos. A análise e interpretação foram apresentadas de forma narrativa na Discussão.
<b>8. Forma do Relato</b>	Os resultados foram relatados objetivamente na seção de Resultados, primariamente por meio do Quadro 7. Uma análise aprofundada e interpretativa foi fornecida na Discussão.
<b>9. Limitações da Síntese</b>	As principais limitações incluem a dependência de evidências não experimentais e a variabilidade nos protocolos institucionais, o que limita a generalização e padronização de algumas recomendações específicas.

Fonte: Autores (2025).

Para guiar a formulação da questão de pesquisa, ela foi estruturada com base no acrônimo *PICO* (População, Intervenção, Comparação, Desfecho) (Eriksen e Frandsen, 2018; Hosseini *et al.*, 2024), conforme detalhado no Quadro 3, para guiar a estratégia de busca e garantir a relevância dos estudos incluídos.



**Quadro 3** – Detalhamento da estratégia PICO para desenvolvimento da questão norteadora.

COMPONENTE PICO	DESCRIÇÃO DO COMPONENTE
<b>P</b> (População/Paciente)	Pacientes (adultos e pediátricos) com malignidades hematológicas submetidos à terapia com células T modificadas por Receptores de Antígenos Quiméricos (CAR-T).
<b>I</b> (Intervenção)	Procedimentos e intervenções de enfermagem para o monitoramento, avaliação, educação do paciente/família e manejo de efeitos adversos (agudos e tardios) relacionados à terapia CAR-T.
<b>C</b> (Comparação)	Não aplicável. A revisão busca descrever e sintetizar as intervenções de enfermagem existentes, não compará-las com um grupo controle ou outra intervenção.
<b>O</b> (Desfecho/Outcome)	Manejo eficaz das toxicidades (CRS, ICANS, citopenias, infecções), detecção precoce de complicações, segurança do paciente, educação do paciente e cuidador, e plano de cuidados de sobrevivência.

Fonte: Autores (2025).

Foi realizada uma busca sistemática e abrangente nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Embase* e *BVS*. A busca foi conduzida no recorte temporal entre agosto e setembro de 2025, sem restrições de idioma ou data de publicação, para capturar a totalidade da produção científica relevante. As estratégias de busca foram customizadas para cada base de dados, utilizando uma combinação de descritores controlados e personalizados (*MeSH* e/ou *DeCS*) e termos livres. O Quadro 4 detalha as estratégias de busca empregadas.

**Quadro 4** - Estratégias de busca e quantidade de artigos encontrados nas bases de dados.

BASES DE DADOS	ESTRATÉGIAS DE BUSCA	ARTIGOS ENCONTRADOS
<b>PubMed</b>	((("CAR T-Cell Therapy"[tiab] OR "CAR-T"[tiab]) AND ("Nursing Care"[Mesh] OR "Nursing"[tiab] OR "Nurse's Role"[tiab]) AND ("Toxicity"[tiab] OR "Cytokine Release Syndrome"[Mesh] OR "Neurotoxicity Syndromes"[Mesh] OR "ICANS"[tiab]))	15
<b>Web of Science</b>	("CAR-T Cell Therapy" OR "Chimeric Antigen Receptor T-Cell") AND ("Nursing" OR "Nurse*" OR "Nursing Care") AND ("Toxicity" OR "Adverse Effects" OR "Cytokine Release Syndrome" OR "ICANS" OR "Neurotoxicity")	98
<b>Scopus</b>	"CAR-T Cell Therapy" OR "Chimeric Antigen Receptor T-Cell" AND "Nursing" OR "Nurse" OR "Nursing Care" AND "Toxicity" OR "Adverse Effects" OR "Cytokine Release Syndrome" OR "ICANS" OR "Neurotoxicity"	53
<b>Embase</b>	('Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy'/exp OR 'Car T Cell Therapy':ti,ab) AND ('Nursing Care'/exp OR Nursing:ti,ab) AND ('Drug Toxicity'/exp OR 'Adverse Drug Reaction'/exp OR 'Cytokine Release Syndrome'/exp OR 'Neurotoxicity'/exp)	44
<b>BVS</b>	"Terapia Com Células T Receptoras de Antígeno Quimérico" OR "Células CAR-T" OR "Imunoterapia CAR-T" AND "Enfermagem" OR "Cuidados de Enfermagem" AND "Efeitos Adversos" OR "Toxicidade" OR "Síndrome Neurotóxica"	0

Fonte: Autores (2025).

A escolha da não limitação de idiomas que utilizem alfabeto romano foi deliberada por conta da facilidade dos meios de tradução via softwares, entretanto, a escolha da exclusão de idiomas que possuem alfabetos logográficos (como Kanji e Mandarim) ocorreu pela dificuldade na sua tradução correta, mesmo na utilização de softwares tradutores ou inteligência artificial em versão premium. Não houve limitação no recorte temporal na garantia de que fossem encontrados mais estudos referentes ao papel da enfermagem no uso da imunoterapia *CAR-T*, tendo em vista que é uma terapia inovadora e recente, de maior adesão na

área quase que exclusivamente médica, toda via, é de grandiosa relevância para a enfermagem, principalmente na área oncológica, tendo em vista que essas inovações estão a emergir na saúde pública.

Os critérios de inclusão e exclusão foram definidos visando garantir a relevância e a qualidade dos estudos incluídos, conforme apresentado no Quadro 5.

**Quadro 5** - Critérios de inclusão e exclusão aplicados aos estudos.

INCLUSÃO	EXCLUSÃO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artigos de pesquisa originais.</li> <li>• Revisões sistemáticas com ou sem metanálise, de escopo, integrativas e narrativas.</li> <li>• Diretrizes de prática clínica de sociedades médicas ou de enfermagem.</li> <li>• Estudos de caso que detalham o manejo de enfermagem.</li> <li>• Artigos que abordam o monitoramento, avaliação ou manejo de toxicidades da terapia CAR-T pela enfermagem ou por outros profissionais da saúde.</li> <li>• Artigos publicados em quaisquer idiomas de alfabeto romano.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artigos de opinião, editoriais, cartas ao editor sem dados originais.</li> <li>• Resumos de conferências sem texto completo disponível.</li> <li>• Estudos focados exclusivamente na eficácia anticâncer da terapia CAR-T.</li> <li>• Estudos que não abordam especificamente o papel e/ou as intervenções de enfermagem, ou de outros profissionais da saúde concerne aos efeitos adversos da imunoterapia CAR-T.</li> <li>• Fontes não científicas (blogs, notícias, websites não acadêmicos).</li> <li>• Artigos duplicados.</li> <li>• Idiomas de sistemas logográficos (ex: Kanji, Mandarim).</li> <li>• Estudos com dados insuficientes ou irrelevantes para a questão de pesquisa.</li> </ul>

Fonte: Autores (2025).

A seleção dos estudos foi realizada por três duplas de pesquisadores de forma independente utilizando de software de organização de referências Rayyan (Rayyan Systems Inc. Cambridge, MA, USA), uma ferramenta web desenvolvida para facilitar a condução de seleção de estudos para desenvolvimento de artigos científicos (Ouzzani *et al.*, 2016). Inicialmente, títulos e resumos foram triados para relevância. Em seguida, os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram analisados para a aplicação final dos critérios de elegibilidade.

Divergências foram resolvidas por consenso ou com a avaliação de um terceiro pesquisador. O processo de extração de dados foi realizado utilizando um formulário padronizado, capturando informações sobre autoria, ano, tipo de estudo, população, e, crucialmente, as intervenções de enfermagem e de saúde descritas para o manejo das toxicidades.

Para a análise qualitativa dos dados extraídos, foi empregado o método de Análise de Conteúdo, conforme proposto por Laurence Bardin (2016). Este método permitiu a exploração sistemática do conteúdo textual para identificar padrões, temas e categorias emergentes. O processo foi organizado em três fases cronológicas, detalhadas no Quadro 6.

**Quadro 6** - Fases da Análise de Conteúdo de Laurence Bardin aplicadas nesta revisão.

FASE	ETAPA	DESCRIÇÃO DA APLICABILIDADE
1. Pré-análise	Leitura Flutuante e Formulação de Hipóteses	Realização de uma leitura exaustiva dos artigos selecionados para familiarização com o conteúdo. Formulação da hipótese de que as intervenções de enfermagem se concentrariam em eixos de monitoramento, manejo de toxicidades agudas, educação e cuidados de longo prazo.
2. Exploração do Material	Codificação e Categorização	Segmentação do texto em unidades de registro (ex: "monitoramento de sinais vitais", "escore ICE", "administração de tocilizumabe"). Agrupamento dos códigos em categorias temáticas com base na semelhança, resultando nos eixos que estruturam a Discussão.
3. Tratamento dos Resultados, Inferência e Interpretação	Síntese e Análise Crítica	Os dados categorizados foram sintetizados de forma narrativa. A frequência e a coocorrência de temas permitiram inferir a importância de certas práticas e, construir uma argumentação coesa sobre o estado da arte da enfermagem na área da imunoterapia CAR-T.

Fonte: Autores (2025).

Dada a heterogeneidade dos desenhos dos estudos incluídos nesta revisão — que abrange desde diretrizes de prática clínica e artigos de consenso até revisões narrativas e sistemáticas — a aplicação de uma única ferramenta padronizada para avaliação do risco de viés em cada estudo individual foi considerada metodologicamente inadequada. Em vez disso, a estratégia para garantir a robustez da evidência foi priorizar, no processo de seleção, publicações de alto nível de evidência, como diretrizes de prática clínica emitidas por sociedades internacionais de renome (*ASCO*, *EBMT*, *EHA*) e revisões abrangentes publicadas em periódicos de alto impacto com rigoroso processo de revisão por pares. A qualidade da evidência foi, portanto, inferida pela reputação da fonte e pela natureza da publicação, alinhando-se ao objetivo primário desta revisão de realizar uma síntese narrativa abrangente do estado da arte, conforme preconizado pela diretriz *SWiM*.

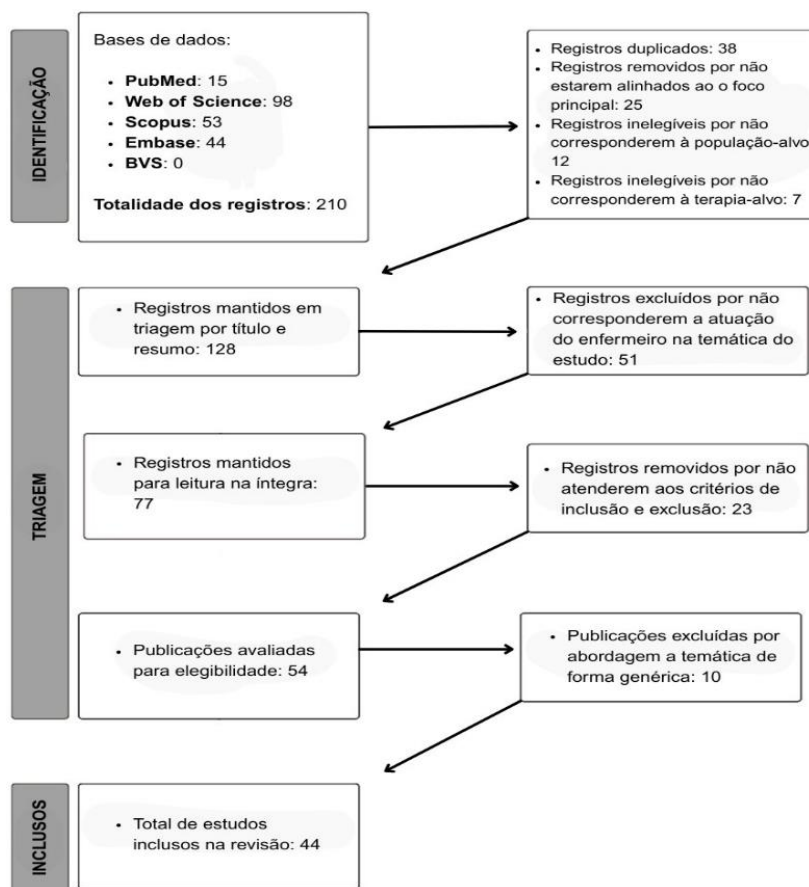
As representações visuais apresentadas nesta revisão foram desenvolvidas exclusivamente pelos autores, para a Figura 1 utilizou-se de plataforma de inteligência artificial generativa, especificamente o software Gemini 2.5 *Pro Advanced*. Visando assegurar a máxima transparência metodológica e a potencial reprodutibilidade do processo, o comando de texto (*prompt*) que orientou a geração desta imagem encontra-se integralmente detalhado na nota que acompanha a respectiva figura criada por IA. A Figura 2 foi criada exclusivamente por meio do software Canva em sua versão premium na data 29 de agosto de 2025.

As demais Figuras (3, 4 e 5) foram criadas em código de programação em software que gera diagramas, especificamente o MermaidChart em sua versão de 29 de agosto de 2025. Após a criação dos diagramas, eles foram salvos em imagem de alta resolução (formato *PNG*) e editados para melhor organização e visualização, os códigos que geraram os diagramas encontram-se integralmente no arquivo "Códigos de Programação" em *PDF*, como material suplementar no pré-registro do protocolo de revisão sistemática pela plataforma *ZENODO*.

### 3. Resultados

A estratégia de busca abrangente nas cinco bases de dados resultou na identificação de um total de 210 registros. A remoção dos registros ocorreu da seguinte maneira: 38 duplicatas; 25 por não estarem alinhados ao foco principal; 12 por não corresponderem à população-alvo; 7 por não corresponderem à terapia-alvo; 51 por não corresponderem à atuação do enfermeiro na temática do estudo; 23 por não atenderem aos critérios de inclusão e exclusão e 10 por abordagem da temática estar apresentada de forma genérica. Após a remoção da quantidade de documentos especificados da totalidade de 210 registros identificados nas bases de dados, o processo de seleção obteve 44 estudos que foram incluídos nesta revisão sistemática. O fluxograma detalhado do processo de seleção dos estudos nos conformes do modelo *PRISMA2020*, foi apresentado para melhor organização visual na Figura 2.

**Figura 2** - Fluxograma PRISMA2020 de seleção da amostra de estudos.



Fonte: Autores (2025).

Os 44 estudos selecionados para esta revisão fornecem uma visão abrangente e atualizada sobre o papel da enfermagem na imunoterapia *CAR-T*. O *corpus* documental é composto majoritariamente por diretrizes de prática clínica, revisões narrativas e sistemáticas focadas em toxicidades e seu manejo, e estudos descritivos ou qualitativos sobre a prática de enfermagem. A análise de conteúdo (Bardin, 2016) permitiu a identificação de categorias temáticas centrais que permeiam a literatura: a necessidade de monitoramento intensivo e especializado, a aplicação de ferramentas de avaliação padronizadas para *CRS* e *ICANS*, a implementação de cuidados de suporte e intervenções farmacológicas, e a gestão de complicações de longo prazo, com forte ênfase na educação do paciente e do cuidador.

O Quadro 7 apresenta as características detalhadas de cada uma das 44 fontes incluídas, servindo como a base de evidências para a análise subsequente.

**Quadro 7 - Características dos estudos incluídos nesta Revisão Sistemática.**

Primeiro Autor/Ano	Título do Artigo	Tipo de Estudo	Breve Resumo do Conteúdo	Revista Científica	Fator de Impacto
Ho <i>et al.</i> (2025)	Cancer-related cognitive impairment in patients with hematologic malignancies after CAR T cell therapy: a systematic review and meta-analysis of prevalence	Revisão Sistemática e Metanálise	Determina a prevalência do comprometimento cognitivo relacionado ao câncer em pacientes com malignidades hematológicas após a terapia com células CAR-T. Discute essa questão como um importante desafio de longo prazo para os sobreviventes, distinto da neurotoxicidade aguda (ICANS)	Supportive Care in Cancer	3.3
Kenyon <i>et al.</i> (2024)	Nurses' reported training needs for advanced cell therapies: a survey on behalf of the Nurses Group of the EBMT	Pesquisa Original	Apresenta os resultados de um survey conduzido pelo Grupo de Enfermeiros da EBMT para avaliar as necessidades de treinamento relatadas por enfermeiros que trabalham com terapias celulares avançadas. O estudo identifica as principais lacunas de conhecimento e as áreas prioritárias para o desenvolvimento de programas educacionais, destacando a demanda por formação padronizada	Clinical Hematology International	1.5
Belloni <i>et al.</i> (2025)	Factors Associated with Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome in Adults with Hematological Malignancies Undergoing Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy: A Systematic Review	Revisão Sistemática	Identifica e sintetiza os fatores de risco associados ao desenvolvimento da Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS) em pacientes adultos com malignidades hematológicas que recebem terapia com células CAR-T	Seminars in Oncology Nursing	4.6
Kisielewski & Naegele (2024)	Advanced Practice Nursing and CAR-T Cell Therapy: Opportunities, Challenges and Future Directions	Revisão	Explora o papel do Enfermeiro de Prática Avançada (APN) na terapia com células CAR-T, destacando suas competências essenciais em orientação, liderança, consulta, colaboração e prática baseada em evidências. Discute como os APNs são centrais para a continuidade do cuidado, manejo de sintomas e apoio a pacientes e cuidadores, além de assumirem um papel de liderança na equipe de tratamento	Seminars in Oncology Nursing	4.6
Hayden <i>et al.</i> (2022)	Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA)	Diretriz de Prática Clínica e Recomendações	Discorre sobre as recomendações de melhores práticas de 2021 das principais sociedades europeias (EBMT, JACIE, EHA) para o manejo de adultos e crianças em terapia com células CAR-T. Fornece uma atualização abrangente sobre todos os aspectos do tratamento, consolidando o padrão de cuidado europeu	Annals of Oncology	50.5
Steinbach <i>et al.</i> (2023)	Nursing Care Throughout the Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy Process for Multiple Myeloma	Revisão com Diretrizes Práticas	Apresenta uma visão geral do processo da terapia com células CAR-T e descreve considerações práticas para a enfermagem que trabalha com pacientes com mieloma múltiplo. O texto detalha o papel da enfermagem em todas as fases: na avaliação da elegibilidade do paciente, na educação, na administração da terapia e no monitoramento e manejo de longo prazo das toxicidades específicas desta população	Seminars in Oncology Nursing	4.6
Brudno & Kochenderfer (2016)	Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management	Revisão	Descreve as toxicidades associadas à terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR-T), revisa as abordagens publicadas para o manejo dessas toxicidades e apresenta diretrizes para o tratamento de pacientes que sofrem de síndrome de liberação de citocinas (CRS) e outros eventos adversos após a terapia	Blood	23.1
Epstein & Morrison (2022)	Practical Guidance for New Multiple Myeloma Treatment Regimens: A Nursing Perspective	Revisão e Guia Prático	Oferece uma perspectiva da enfermagem com orientações práticas para os novos regimes de tratamento do Mieloma Múltiplo. O texto aborda as mudanças de paradigma, saindo de quimioterapias	Seminars in Oncology	4.9



			não específicas para terapias-alvo, incluindo a terapia com células CAR-T, e discute os desafios e as necessidades de educação para a equipe de enfermagem		
Nwozichi, Ogunmuyiw a & Ojewale (2024)	Nurses' roles in CAR-T therapy for B-cell malignancies and managing associated cytokine release syndrome	Revisão	Explora os papéis atuais e expandidos dos enfermeiros de oncologia na utilização da terapia de células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) para o tratamento de malignidades de células B. Verificando que atualmente, os enfermeiros carecem de diretrizes padronizadas adequadas para monitorar e gerenciar pacientes com CRS. E discutindo as responsabilidades dos enfermeiros no manejo das toxicidades da terapia CAR-T, com foco particular na CRS	Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing	2.8
Fitzgerald <i>et al.</i> (2017)	Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia	Coorte Retrospectiv o	Caracterizou o tempo, a gravidade e o manejo em cuidados intensivos da síndrome de liberação de citocinas (CRS) após a terapia com células T modificadas com recetor de antígeno quimérico (CAR-T) em 39 pacientes com leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária. Os resultados mostraram que a CRS grave (grau 3-4) ocorreu em 46% dos pacientes, com febre prolongada, hiperferritinemia e disfunção de órgãos, necessitando frequentemente de cuidados intensivos	Critical Care Medicine	6
Jain <i>et al.</i> (2020)	Hematopoietic recovery in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies	Análise Clínica Observacion al	Descreve os padrões de recuperação hematopoiética e avalia os fatores potencialmente associados em 83 pacientes com malignidades hematológicas tratados com terapia de células T CAR. Evidencia que pacientes que não progrediram, morreram ou receberam quimioterapia adicional tiveram suas contagens sanguíneas recuperadas em taxas variáveis no primeiro e terceiro mês pós-infusão	Blood Advances	7.1
Stewart & Henden (2021)	Infectious complications of CAR T-cell therapy: a clinical update	Revisão	Fornecer uma atualização clínica sobre as complicações infecciosas da terapia com células CAR-T. Discute os principais fatores de risco para infecção, incluindo a linfodepleção, a síndrome de liberação de citocinas e a hipogamaglobulinemia. Evidencia a importância da profilaxia antimicrobiana e da vigilância para infecções bacterianas, virais e fúngicas, tanto no período inicial quanto no tardio após a infusão	Therapeutic Advances in Infectious Disease	5.1
Czapka, Riedell & Pisano (2023)	Infectious complications of car T-cell therapy: A longitudinal risk model	Revisão	Propõe um modelo de risco longitudinal para as complicações infecciosas da terapia com células CAR-T. Discute como o risco de infecção muda ao longo do tempo, desde o período de neutropenia inicial até as fases posteriores, marcadas pela hipogamaglobulinemia. O modelo ajuda a orientar estratégias de profilaxia e monitoramento adaptadas a cada fase do tratamento	Transplant Infectious Disease	2.5
Lee <i>et al.</i> (2014)	Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome	Revisão	Descreve conceitos sobre a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS), descrevendo-a como uma resposta inflamatória sistêmica que pode ocorrer após terapias celulares. Discute a fisiopatologia, destacando o papel central da interleucina-6 (IL-6), e propõe um sistema de graduação para a gravidade da CRS, além de um algoritmo de tratamento baseado em evidências, que inclui o uso de tocilizumabe.	Blood	23.1
Elmarasi <i>et al.</i> (2024)	CAR-T cell therapy: Efficacy in management of cancers, adverse effects, dose-limiting toxicities and long-term follow up	Revisão	Trata-se de uma revisão abrangente da terapia com células CAR-T, cobrindo sua eficácia no manejo de diversos tipos de câncer, seus efeitos adversos, as toxicidades que limitam a dose e a importância do acompanhamento de longo prazo. O texto sintetiza o panorama atual da terapia, desde o mecanismo de ação até os desafios clínicos	International Immunopharmacology	5.6

Picanço-Castro <i>et al.</i> (2021)	Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. VIII: CAR-T cells: preclinical development - Safety and efficacy evaluation	Revisão e Artigo de Consenso	Consenso que revisa o desenvolvimento pré-clínico das células CAR-T, que foi fundamental para a sua aprovação. Discute a avaliação de segurança e eficácia que demonstrou resultados sem precedentes em pacientes com malignidades de células B, consolidando a terapia como uma opção de tratamento eficaz.	Hematology , Transfusion and Cell Therapy	2.5
Ellard <i>et al.</i> (2022)	The EBMT Immune Effector Cell Nursing Guidelines on CAR-T Therapy: A Framework for Patient Care and Managing Common Toxicities	Diretriz Clínica e Artigo de Consenso	O artigo apresenta as diretrizes de enfermagem da EBMT como um guia para o cuidado do paciente e o manejo das toxicidades comuns da terapia com células CAR-T. Discute a importância de uma abordagem padronizada e baseada em evidências para o cuidado de enfermagem, cobrindo todas as fases do tratamento, desde a preparação até o acompanhamento de longo prazo	Clinical Hematology International	1.5
Kröger <i>et al.</i> (2022)	The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook [Internet]	Manual e Livro de Referência	Este manual, editado por líderes da Sociedade Europeia de Transplante de Sangue e Medula Óssea (EBMT) e da Associação Europeia de Hematologia (EHA), serve como um guia prático e abrangente para a terapia com células CAR-T. Fornece informações detalhadas sobre todos os aspectos do tratamento, desde a ciência básica e desenvolvimento pré-clínico até a aplicação clínica, manejo de toxicidades e perspectivas futuras	Springer	Não aplicável em Livros ou Manuais
Santomasso <i>et al.</i> (2021)	Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline	Diretriz Clínica	apresenta as diretrizes de prática clínica da ASCO para o manejo de eventos adversos da terapia com células CAR-T. Fornece recomendações baseadas em evidências para a graduação, monitoramento e tratamento farmacológico da Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS) e da Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS), servindo como um pilar para a padronização do cuidado	Journal of Clinical Oncology	42.1
Schuster <i>et al.</i> (2019)	Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	Ensaio Clínico	Apresenta os resultados do ensaio clínico global JULIET, que investigou a eficácia e segurança do Tisagenlecleucel (uma terapia com células CAR-T) em adultos com linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário. O estudo demonstrou respostas completas e duradouras em uma parcela significativa dos pacientes, confirmando o benefício terapêutico desta abordagem	New England Journal of Medicine	158.5
Montoro-Lorite <i>et al.</i> (2024)	Nursing care for chimeric antigen receptor T cell therapy survivors: A literature review	Revisão	Discorre sobre o cuidado de enfermagem para sobreviventes da terapia com células CAR-T. Discute o papel fundamental da enfermagem no manejo de complicações tardias, no monitoramento de longo prazo, na educação do paciente para o autocuidado e no suporte psicossocial, destacando a necessidade de um plano de cuidados de sobrevivência estruturado para esta população	Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing	2.8
Montoro-Lorite <i>et al.</i> (2025)	Quality of life and emotional state of patients who are candidates for CAR-T therapy: Role of the advanced practice nurse	Estudo Observacional	Buscou avaliar a qualidade de vida e o estado psicoemocional de 104 pacientes candidatos à terapia CAR-T antes do tratamento. Os resultados mostraram uma alta prevalência de depressão (75%) e ansiedade (76%) nesta população. O artigo conclui que o papel do Enfermeiro de Prática Avançada (APN) é fundamental na detecção precoce dessas complicações e no encaminhamento para o suporte psicológico	Enfermería Clínica	1.3
Rankin <i>et al.</i> (2024)	Evolving strategies for addressing CAR T-cell toxicities	Revisão	Detalha as estratégias em evolução para o manejo das toxicidades da terapia com células CAR-T. Discute tanto as abordagens padrão de tratamento (como tocilizumabe e corticosteroides) quanto as novas terapias e estratégias emergentes que visam mitigar os eventos adversos, refletindo os avanços mais recentes no campo	Cancer and Metastasis Reviews	9.3

Morris <i>et al.</i> (2021)	Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy	Revisão	Revisa de forma abrangente o estado da arte sobre a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a neurotoxicidade associada (ICANS) em imunoterapias contra o câncer. Discute os conhecimentos atuais sobre a apresentação clínica, fisiopatologia, biomarcadores e as estratégias de manejo para estas toxicidades	Nature Reviews Immunology	108.6
Erdal <i>et al.</i> (2024)	Evaluation of Toxicity Associated with CAR-T Cell Therapy and Nursing Interventions	Estudo Descritivo	Avalia retrospectivamente a toxicidade e as intervenções de enfermagem em pacientes internados que receberam terapia com células CAR-T. Discute a aplicação das escalas de graduação para a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS) e a Síndrome de Encefalopatia Relacionada a Células CAR-T (CRES), detalhando o manejo realizado pela equipe de enfermagem e reforçando a importância da monitorização contínua	Bezmialem Science	0.2
Callahan, Haas & Smith (2023)	CAR-T cells for pediatric malignancies: Past, present, future and nursing implications	Revisão	Apresenta uma revisão sobre o uso da terapia com células CAR-T em malignidades pediátricas, com foco na Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B. Discute o histórico, os ensaios clínicos atuais e futuros, e as implicações para a enfermagem, destacando a responsabilidade dos enfermeiros na educação, monitoramento e manejo de toxicidades, e na garantia da continuidade do cuidado para pacientes pediátricos e suas famílias	Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing	2.8
Frey & Porter (2019)	Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy	Revisão Narrativa	Foca na fisiopatologia e manifestações clínicas da CRS. Descreve as abordagens de manejo, incluindo cuidados de suporte e terapias direcionadas, destacando o papel da enfermagem na monitorização	Biology of Blood and Marrow Transplantation	4.7
Gust, Taraseviciute & Turtle, (2018)	Neurotoxicity Associated with CD19-Targeted CAR-T Cell Therapies	Revisão	Descreve o espectro da ICANS, desde sintomas leves a edema cerebral. Enfatiza a importância da avaliação neurológica seriada e do manejo com corticosteroides e terapias direcionadas à interleucina-6	CNS Drugs	7.4
Browne <i>et al.</i> (2021)	Evidence-Based Recommendations for Nurse Monitoring and Management of Immunotherapy-Induced Cytokine Release Syndrome: A Systematic Review from the Children's Oncology Group	Revisão Sistemática	Apresenta uma revisão sistemática da literatura para desenvolver recomendações baseadas em evidências para a monitorização e manejo pela enfermagem da Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS) induzida por imunoterapia. Fornece diretrizes claras para a prática clínica da enfermagem oncológica pediátrica	Journal of Pediatric Oncology Nursing	1.5
Mahadeo <i>et al.</i> (2019)	Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy	Artigo de Consenso e Diretriz Clínica	Apresenta diretrizes de consenso de especialistas para o manejo de pacientes pediátricos recebendo terapia com células CAR-T. Apresenta recomendações detalhadas para o manejo de toxicidades agudas (como CRS e ICANS) e de longo prazo, além de abordar cuidados de suporte, profilaxia infecciosa e reposição de imunoglobulina especificamente para a população pediátrica	Nature Reviews Clinical Oncology	82.2
Velez <i>et al.</i> (2025)	Late Neurotoxicity after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy; The Advanced Practice Professional and Nursing Approach to Diagnosis and Management	Revisão Retrospectiva / Série de Casos	Este estudo é uma revisão retrospectiva e série de casos que analisa a experiência de uma instituição com a Neurotoxicidade de Início Tardio (LNT) após a terapia com células CAR-T. O artigo destaca que enfermeiros e profissionais de prática avançada são frequentemente os primeiros a identificar os sinais sutis de LNT, como alterações do tipo Parkinson e paralisias de nervos cranianos. Conclui que o uso de altas doses de imunoglobulina intravenosa (IVIG) foi associado à melhora da função neurológica em todos os pacientes do estudo que desenvolveram LNT	Transplantation and Cellular Therapy	4.4
Cordeiro <i>et al.</i> (2018)	Late Effects of CD19-Targeted CAR T-Cell Therapy	Resumo de Estudo Clínico	O estudo acompanhou 59 pacientes com linfoma não-Hodgkin (LNH) e leucemia linfocítica crônica (LLC) que sobreviveram mais de um ano após receberem a terapia com células CAR-T	Blood	23.1

			direcionadas ao CD19. A análise dos efeitos adversos de longo prazo (ocorrendo ou persistindo após 90 dias da infusão) sugere que eles são aceitáveis e muitos podem estar relacionados a tratamentos anteriores ou subsequentes, e não diretamente à terapia CAR-T		
Hill & Seo (2020)	How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies	Revisão Narrativa	Fornece um guia prático sobre como prevenir infecções em pacientes com malignidades de células B que recebem terapia com células CAR-T direcionadas ao CD19. Discute as abordagens para a prevenção de infecções em três fases: antes da infusão, imediatamente após, e no acompanhamento a longo prazo, cobrindo tópicos como triagem de doenças infecciosas, profilaxia antimicrobiana, suplementação de imunoglobulina e vacinação.	Blood	23.1
Gregory (2019)	Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Treatment and Management Updates	Revisão	O artigo demonstra uma visão geral das novas terapias para o tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) em adultos, um campo que evoluiu para além da quimioterapia tradicional. Discute os avanços e as atualizações no manejo e tratamento da LLA em adultos	Seminars in Oncology Nursing	4.6
Kampouri <i>et al.</i> (2022)	Managing hypogammaglobulinemia in patients treated with CAR-T-cell therapy: key points for clinicians	Revisão	O artigo foca nos pontos-chave para o manejo clínico da hipogamaglobulinemia em pacientes tratados com células CAR-T. Discute a fisiopatologia da aplasia de células B, fatores de risco, estratégias de monitoramento dos níveis de imunoglobulina e as abordagens de tratamento, como a terapia de reposição com imunoglobulina intravenosa (IVIG)	Expert Review of Hematology	4.3
Yakoub-Agha <i>et al.</i> (2020)	Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE)	Diretriz Clínica e Recomendações	O artigo fornece recomendações de melhores práticas da EBMT e JACIE para o manejo clínico de adultos e crianças submetidos à terapia com células CAR-T. Cobre todos os aspectos do tratamento, desde a elegibilidade do paciente até o manejo de toxicidades e, notavelmente, estabelece a necessidade de um monitoramento de longo prazo por até 15 anos	Haematologica	7.9
Gupta <i>et al.</i> (2024)	CAR T-cell therapy in cancer: Integrating nursing perspectives for enhanced patient care	Revisão	O artigo discute a integração das perspectivas da enfermagem para melhorar o cuidado ao paciente durante a terapia com células CAR-T. O texto fornece uma visão geral sobre o papel essencial dos enfermeiros no manejo das toxicidades, educação do paciente, coordenação do cuidado multidisciplinar e suporte psicossocial, defendendo a enfermagem como um componente vital para o sucesso da terapia	Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing	2.8
Ferreri & Bhutani (2024)	Mechanisms and management of CAR T toxicity	Revisão	Uma revisão focada nos mecanismos e no manejo das toxicidades da terapia com células CAR-T. O texto discute a fisiopatologia por trás da Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS) e da neurotoxicidade (ICANS), e revisa as estratégias de tratamento atuais e emergentes para essas complicações	Frontiers in Oncology	4.7
Lee <i>et al.</i> (2019)	ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells	Artigo de Consenso e Diretriz Clínica	Estabelece definições padronizadas e um sistema de graduação para a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS) e a toxicidade neurológica associada às terapias com células efetoras imunes. Fornece critérios claros para classificar a gravidade da CRS com base em febre, hipotensão e hipóxia, e introduz o escore de Encefalopatia Associada a Células Efetoras Imunes (ICE) para padronizar a avaliação da neurotoxicidade.	Biology of Blood and Marrow Transplantation	4.7
Neelapu <i>et al.</i> (2017)	Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma	Ensaio Clínico (Fase 2)	O artigo relata os resultados do ensaio clínico fundamental ZUMA-1, que avaliou a eficácia e segurança da terapia com células CAR-T	New England	158.5

			(Axicabtagene ciloleucel) em pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário. O estudo demonstrou taxas de resposta objetiva elevadas e duradouras, estabelecendo esta terapia como um tratamento padrão para esta população de pacientes	Journal of Medicine	
Neelapu <i>et al.</i> (2018)	Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities	Revisão	Fornece uma revisão abrangente sobre a avaliação e o manejo das toxicidades da terapia com células CAR-T. Apresenta uma abordagem multidisciplinar e algoritmos para a graduação e tratamento da Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS) e da neurotoxicidade, que são fundamentais para a prática clínica da enfermagem e de toda a equipe de saúde	Nature Reviews Clinical Oncology	82.2
Amicucci <i>et al.</i> (2023)	Nursing Management in Pediatric Patients Undergoing Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) Cell Therapy: A Systematic Literature Review	Revisão Sistemática	Apresenta uma revisão sistemática focada no manejo de enfermagem de pacientes pediátricos submetidos à terapia com células CAR-T. Sintetiza as evidências sobre as principais responsabilidades da enfermagem, incluindo o monitoramento de toxicidades, a gestão de efeitos adversos, o suporte ao paciente e à família, e a importância da educação para garantir a segurança e a eficácia do tratamento nesta população específica	Seminars in Oncology Nursing	4.6
Buitrago <i>et al.</i> (2019)	Adult survivorship: Considerations following CAR T-cell therapy	Revisão	aborda as considerações de sobrevida para pacientes adultos que receberam a terapia com células CAR-T. Focando nos efeitos físicos, psicossociais e financeiros a longo prazo do tratamento.	Clinical Journal of Oncology Nursing	1.2
Dai <i>et al.</i> (2023)	Nursing care of patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with B-cell mature antigen-targeted universal chimeric antigen receptor T cells	Estudo Observacional Comparativo	Este estudo investigou a eficácia de um protocolo de enfermagem específico para pacientes com mieloma múltiplo refratário tratados com células CAR-T universais (BCMA-UCART). O estudo comparou um grupo experimental (com o protocolo específico) a um grupo de controle (cuidados convencionais) e concluiu que o programa de enfermagem especializado foi eficaz em controlar as toxicidades e promover uma recuperação mais rápida e alta hospitalar precoce	Medicine	1.4

Fonte: Autores (2025).

## 4. Discussão

A análise aprofundada e a síntese das evidências selecionadas, por meio da Análise de Conteúdo (Bardin, 2016), revelam que a prática de enfermagem na terapia *CAR-T* é um domínio altamente especializado que se tornou um componente crítico e indissociável da segurança e eficácia do tratamento. O papel do enfermeiro transcende a administração de cuidados de rotina, evoluindo para uma função de vigilância imunológica intensiva, onde a avaliação precisa e a intervenção atempada são determinantes para os desfechos do paciente. A discussão a seguir, estruturada nos eixos temáticos que emergiram da análise, sintetiza e interpreta os achados, construindo um panorama coeso sobre a complexidade e a centralidade da enfermagem neste campo revolucionário da oncologia.

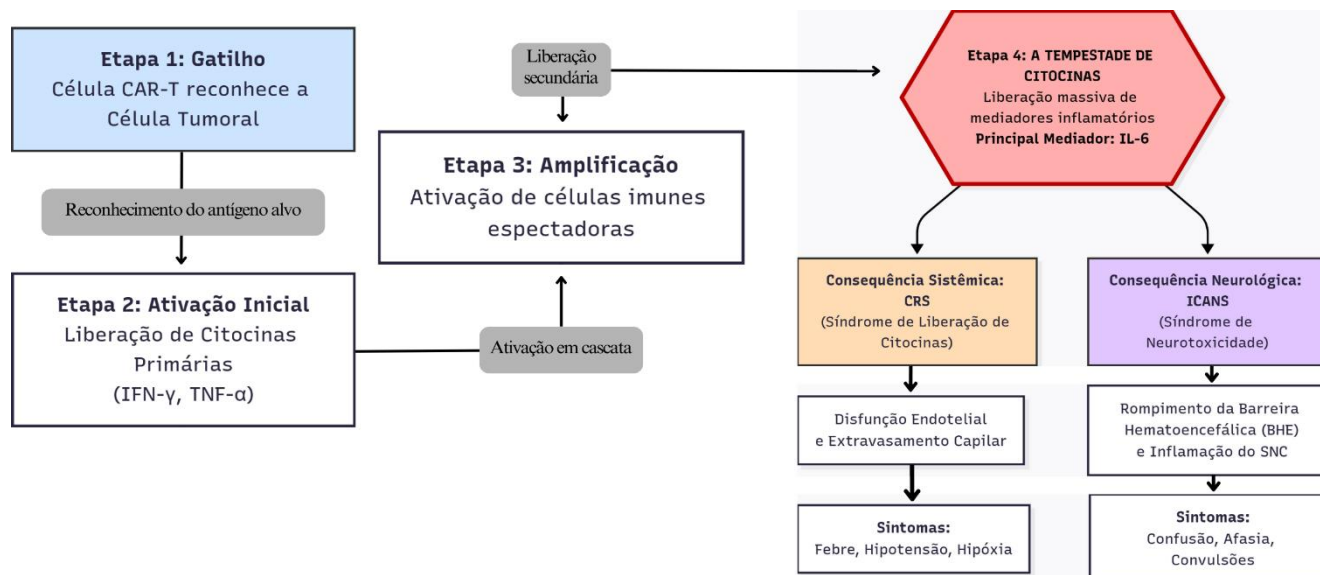
### 4.1 Fisiopatologia e manifestações clínicas das toxicidades agudas: implicações para a prática de enfermagem

A compreensão da fisiopatologia das toxicidades agudas é fundamental para que a equipe de enfermagem possa antecipar, reconhecer e responder adequadamente às manifestações clínicas. A Síndrome de Liberação de Citocinas (*CRS*) é a toxicidade mais comum e resulta de uma resposta inflamatória sistêmica maciça (Lee *et al.*, 2014). Após a infusão, as células *CAR-T* se expandem e, ao encontrarem as células tumorais, liberam grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, como o Interferon-Gama (*IFN-γ*) e o Fator de Necrose Tumoral-alfa (*TNF-α*). Este evento inicial desencadeia uma cascata de ativação de outras células imunes (Ferreri & Bhutani, 2024). Como macrófagos e monócitos, que por sua vez liberam citocinas adicionais,



notadamente a Interleucina-6 (*IL-6*) e a Interleucina-1 (*IL-1*). É a *IL-6*, em particular, que atua como um mediador central da síndrome, promovendo a disfunção endotelial que leva ao extravasamento capilar, hipotensão e disfunção de múltiplos órgãos (Lee *et al.*, 2014; Frey & Porter, 2019). A Figura 3 ilustra o diagrama da fisiopatologia da *CRS* e *ICANS*.

**Figura 3** - Diagrama da fisiopatologia da *CRS* e *ICANS*.



Legenda: Representação esquemática da fisiopatologia da Síndrome de Liberação de Citocinas (*CRS*) e da Neurotoxicidade (*ICANS*). O processo é desencadeado pela ativação da célula *CAR-T* após o reconhecimento do antígeno tumoral. Isso leva a uma cascata inflamatória que ativa outras células imunes, culminando em uma 'tempestade de citocinas', onde a Interleucina-6 (*IL-6*) é um mediador central. A resposta sistêmica resulta na disfunção endotelial (*CRS*) e na ruptura da barreira hematoencefálica (*ICANS*), levando aos sintomas clínicos observados. Fonte: Autores (2025).

Para a enfermagem, isso se traduz na necessidade de monitorar atentamente o sinal sentinela da *CRS*: a febre (Lee *et al.*, 2014). Uma febre, que pode ocorrer horas ou dias após a infusão, deve ser considerada um evento relacionado à *CAR-T* até que se prove o contrário e serve como o primeiro indicador para intensificar a vigilância de outros sinais, como taquicardia, hipotensão e hipóxia, que caracterizam a progressão da síndrome (Brudno & Kochenderfer, 2016; Morris *et al.*, 2021).

A Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (*ICANS*) representa um desafio ainda maior, pois sua fisiopatologia é menos compreendida e suas manifestações podem ser mais sutis. Acredita-se que a *ICANS* resulte de uma combinação de fatores, incluindo o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, a disfunção endotelial no Sistema Nervoso Central (*SNC*) e a presença de citocinas inflamatórias no líquido cefalorraquidiano (Gust, Taraseviciute & Turtle, 2018; Santomasso *et al.*, 2021). Diferentemente da *CRS*, a *ICANS* pode ocorrer concomitantemente, após a resolução da *CRS*, ou mesmo de forma isolada. Suas manifestações clínicas formam um espectro amplo e variado, desde sintomas iniciais e leves, como cefaleia, confusão, tremores e disgrafia (dificuldade de escrita), até quadros graves de afasia, convulsões, sonolência profunda e edema cerebral, que pode ser fatal (Gust, Taraseviciute & Turtle, 2018; Morris *et al.*, 2021). A implicação para a enfermagem é a necessidade de uma avaliação neurológica seriada e meticulosa, que vá além da simples avaliação do nível de consciência, focando na detecção de déficits cognitivos e motores sutis que podem ser os primeiros sinais de uma neurotoxicidade em desenvolvimento. Para otimizar esse monitoramento, é fundamental que os pacientes sejam avaliados quanto a condições neurológicas pré-existentes; uma consulta com neurologista e exames de neuroimagem podem ser recomendados, enquanto testes de base, como a coleta de uma amostra da caligrafia, devem ser realizados em todos os pacientes (Steinbach *et al.*, 2023).

Uma das maiores complexidades para a prática de enfermagem é a sobreposição de sintomas entre *CRS*, *ICANS* e outras condições críticas, como a sepse. Um paciente febril, taquicárdico e hipotenso pode estar desenvolvendo *CRS* ou pode ter uma infecção grave, especialmente no contexto de neutropenia pós-quimioterapia de linfodepleção (Morris *et al.*, 2021; Neelapu *et al.*, 2018). Da mesma forma, um estado de confusão mental pode ser um sinal de *ICANS*, mas também de encefalopatia séptica, desequilíbrio metabólico ou até mesmo psicose induzida por esteroides, caso estes já tenham sido administrados (Gust, Taraseviciute & Turtle, 2018). Isso posiciona o enfermeiro não apenas como um executor de protocolos, mas como um agente de diagnóstico diferencial na linha de frente. A coleta de dados precisa, a documentação detalhada da cronologia dos sintomas e a comunicação eficaz com a equipe médica são cruciais para guiar a investigação diagnóstica (hemoculturas, exames de imagem) e evitar intervenções potencialmente deletérias. A complexidade do diagnóstico diferencial aumenta com o uso de terapias com células *CAR-T* Universais (*UCART*), que, por serem de doadores saudáveis, introduzem o risco da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (*GVHD*), exigindo da enfermagem uma vigilância adicional para manifestações cutâneas, gastrointestinais e hepáticas que não estão presentes na terapia autóloga (Dai *et al.*, 2023).

A complexidade e a gravidade dessas toxicidades exigem uma reestruturação do cuidado de enfermagem oncológica, que deve incorporar competências tradicionalmente associadas à terapia intensiva. O enfermeiro que cuida de um paciente em terapia *CAR-T* deve ser proficiente em monitoramento hemodinâmico avançado, avaliação neurológica detalhada e reconhecimento de padrões de disfunção orgânica, transformando-se, na prática, em um "enfermeiro de vigilância imunológica intensiva" (Nwozichi, Ogunmuyiwa & Ojewale, 2024; Amicucci *et al.*, 2023).

#### 4.2 Protocolos de avaliação e monitoramento contínuo: o papel da enfermagem na detecção precoce

A detecção precoce das toxicidades é a pedra angular para o manejo seguro da terapia *CAR-T*, e a enfermagem é a principal responsável por essa vigilância contínua. As diretrizes de sociedades como a *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)* e a *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* recomendam protocolos de monitoramento rigorosos (Ellard *et al.*, 2022; Kröger *et al.*, 2022; Santomaso *et al.*, 2021). Isso inclui, no mínimo, a verificação de sinais vitais completos (temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e saturação de oxigênio) a cada 4 horas durante o período de maior risco (geralmente as duas primeiras semanas pós-infusão). Na presença de febre ou instabilidade hemodinâmica, a frequência de monitoramento deve ser escalada para cada 1-2 horas (Brudno & Kochenderfer, 2016). Além disso, o cuidado de enfermagem envolve a manutenção de um balanço hídrico estrito para detectar precocemente a retenção de fluidos associada ao extravasamento capilar, a pesagem diária do paciente e o acompanhamento de exames laboratoriais diários, que incluem hemograma completo, função renal e hepática, e marcadores inflamatórios como a Proteína C Reativa (PCR) e a ferritina (Ellard *et al.*, 2022).

Para a avaliação da neurotoxicidade, a prática evoluiu da observação subjetiva para o uso de ferramentas padronizadas e objetivas (Lee *et al.*, 2019). O que representa um avanço significativo na segurança do paciente. A ferramenta mais amplamente adotada é o escore de Encefalopatia Associada a Células Efetoras Imunes (*ICE - Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*), recomendado pela *American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)* (Lee *et al.*, 2019). O escore *ICE* é uma avaliação de 10 pontos que testa orientação, atenção (contar de 100 para trás de 10 em 10), nomeação de objetos e, crucialmente, a capacidade de escrita. Uma amostra da caligrafia do paciente deve ser coletada diariamente, pois a disgrafia é frequentemente um dos primeiros e mais sensíveis indicadores de *ICANS* incipiente (Ellard *et al.*, 2022; Erdal *et al.*, 2024). Outras ferramentas, como a *CARTOX-10*, também são utilizadas em alguns centros com o mesmo propósito (Erdal *et al.*, 2024). A recomendação é que a avaliação neurológica com uma dessas ferramentas seja realizada pelo menos duas vezes ao dia ou sempre que houver qualquer alteração no estado mental do paciente.

A implementação dessas ferramentas padronizadas representa uma mudança fundamental na prática, pois transforma uma avaliação que poderia ser subjetiva ("o paciente parece um pouco confuso") em um dado quantificável (por exemplo, "o escore *ICE* caiu de 10 para 8"), conforme demonstrado em estudos descritivos da prática de enfermagem (Erdal *et al.*, 2024). Essa quantificação não é meramente para registro; ela serve como um gatilho para ações clínicas predefinidas. De acordo com os algoritmos de manejo da *ASTCT*, uma queda no escore *ICE* para um determinado nível (ex:  $< 7$ ) ou a ocorrência de um evento neurológico específico (ex: convulsão) determina o grau da *ICANS* e, conseqüentemente, aciona uma cascata de intervenções, como a realização de neuroimagem, consulta com neurologia e, mais importante, o início da terapia com corticosteroides (Lee *et al.*, 2019; Santomasso *et al.*, 2021). Desta forma, a avaliação de enfermagem está diretamente ligada a uma resposta terapêutica imediata e padronizada, minimizando a variabilidade no cuidado e o risco de atrasos no tratamento. Para que este sistema funcione, a avaliação neurológica seriada deve ser integrada ao fluxo de trabalho da enfermagem com o mesmo rigor e prioridade da verificação de sinais vitais (Ellard *et al.*, 2022). Isso exige que os enfermeiros recebam treinamento específico não apenas sobre como aplicar a ferramenta, mas também sobre como interpretar seus resultados no contexto clínico do paciente (Kenyon *et al.*, 2024). A aplicação incorreta ou a falha em reconhecer a significância de uma queda de 1 ou 2 pontos no escore pode levar a atrasos perigosos no diagnóstico e tratamento de uma condição que pode progredir rapidamente para edema cerebral. A ferramenta de avaliação neurológica, portanto, funciona como a interface crítica entre a observação clínica do enfermeiro e a ação decisiva da equipe multidisciplinar, solidificando o papel da enfermagem como o principal sentinela da segurança neurológica do paciente (Kenyon *et al.*, 2024).

#### 4.3 Intervenções de enfermagem no manejo dos efeitos adversos: do cuidado de suporte à terapia farmacológica

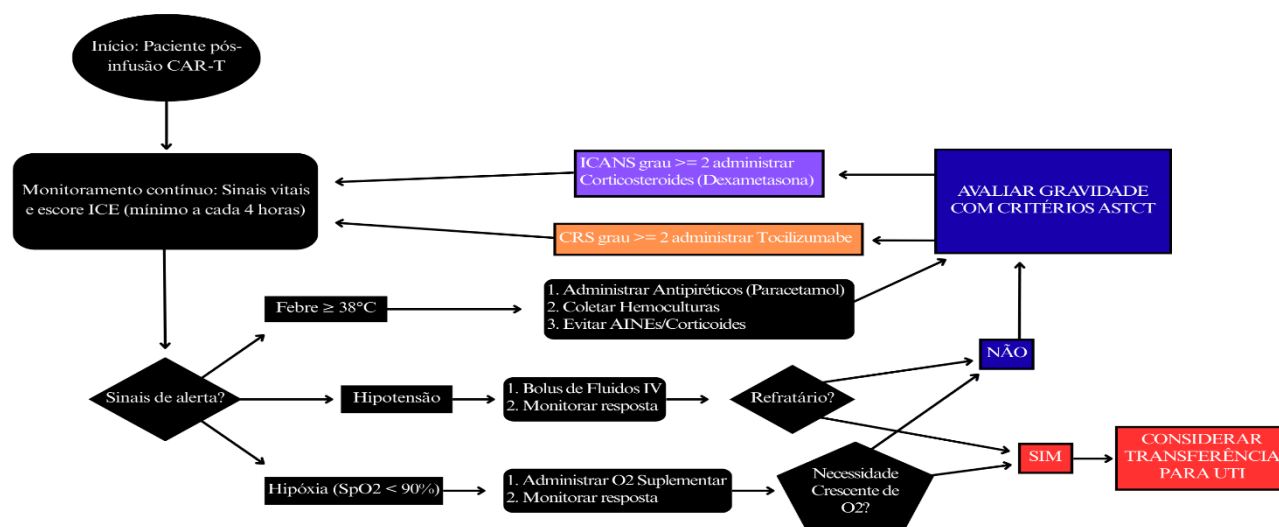
O manejo das toxicidades da *CAR-T* pela enfermagem abrange um contínuo de cuidados, desde intervenções de suporte fundamentais até a administração de terapias farmacológicas complexas. A base do manejo é o cuidado de suporte agressivo (Brudno & Kochenderfer, 2016). Para a febre, a intervenção inicial é a administração de antipiréticos, como o paracetamol. É crucial que os enfermeiros saibam que Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) e corticosteroides devem ser evitados no manejo inicial da febre, pois os AINEs podem aumentar o risco de sangramento e lesão renal em um paciente já trombocitopênico, e os esteroides podem suprimir a atividade das células *CAR-T* (Brudno & Kochenderfer, 2016). Para a hipotensão, a primeira linha de ação é a reposição volêmica criteriosa com *bolus* de fluidos intravenosos. A enfermagem deve monitorar de perto a resposta do paciente, equilibrando a necessidade de restaurar a pressão arterial com o risco de sobrecarga hídrica e edema pulmonar devido ao extravasamento capilar (Ellard *et al.*, 2022). Em casos de hipóxia, a administração de oxigênio suplementar via cânula nasal é a intervenção inicial (Santomasso *et al.*, 2021). Além disso, a profilaxia anti-infecciosa com agentes antivirais e antifúngicos é um componente padrão do cuidado, dado o estado de imunossupressão induzido pela quimioterapia de linfodepleção (Stewart & Henden, 2021; Ellard *et al.*, 2022).

Quando os cuidados de suporte não são suficientes, a enfermagem desempenha um papel central na administração de terapias farmacológicas específicas, cujas estratégias de manejo estão em constante evolução (Rankin *et al.*, 2024). Para a *CRS* de grau moderado a grave (geralmente grau  $\geq 2$ , conforme os critérios da *ASTCT*), o tratamento de primeira linha é o Tocilizumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor de *IL-6* (Frey & Porter, 2019; Morris *et al.*, 2021). Os enfermeiros devem estar preparados para administrar este medicamento prontamente e monitorar a resposta do paciente, que geralmente inclui a resolução da febre em poucas horas, embora a melhora hemodinâmica possa levar mais tempo (Browne *et al.*, 2021). Para a *ICANS* de grau moderado a grave e para a *CRS* refratária ao Tocilizumabe, os corticosteroides (geralmente Dexametasona para *ICANS* devido à sua melhor penetração no SNC, ou Metilprednisolona) são a base do tratamento (Brudno &

Kochenderfer, 2016; Santomaso *et al.*, 2021). A enfermagem é responsável pela administração desses agentes em altas doses e pelo monitoramento de seus efeitos colaterais, como hiperglicemia, alterações de humor e risco aumentado de infecção.

Uma responsabilidade crítica da enfermagem é reconhecer os gatilhos para o escalonamento do cuidado. A falha em responder à reposição de fluidos, a necessidade de doses crescentes de oxigênio ou o desenvolvimento de toxicidade neurológica grave são indicadores claros para a transferência do paciente para uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (Brudno & Kochenderfer, 2016; Fitzgerald *et al.*, 2017; Browne *et al.*, 2021). O enfermeiro deve iniciar essa comunicação com a equipe médica de forma proativa para garantir uma transição segura e sem demoras. A seguir, o diagrama do manejo das toxicidades agudas é demonstrado na Figura 4.

**Figura 4** - Diagrama do manejo das toxicidades agudas.



Legenda: Fluxograma de decisão clínica para o manejo de enfermagem das toxicidades agudas (CRS e ICANS) associadas à imunoterapia CAR-T. Partindo do monitoramento contínuo e da detecção de sinais de alerta (febre, hipotensão, hipóxia), guiando a aplicação de cuidados de suporte, a avaliação da gravidade segundo os critérios ASTCT e o acionamento de terapias específicas como o Tocilizumabe e os Corticosteroides (Dexametasona). O fluxograma também indica os gatilhos para o escalonamento do cuidado para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Fonte: Autores (2025).

Como estratégia de colaboração proativa, alguns centros adotam modelos como o de "vigilância médica" (*medical watchers*), no qual a equipe de terapia intensiva realiza rondas diárias nos pacientes de alto risco para deterioração clínica, permitindo uma detecção ainda mais precoce e uma transição mais suave para a UTI, caso seja necessário (Callahan, Haas & Smith, 2023).

Este processo coloca a enfermagem no centro de uma tensão terapêutica fundamental: a necessidade de suprimir rapidamente a resposta imune para controlar a toxicidade versus o risco de que os mesmos medicamentos imunossupressores, especialmente os corticosteroides, possam eliminar as células CAR-T e comprometer a eficácia antitumoral do tratamento (Brudno & Kochenderfer, 2016; Browne *et al.*, 2021). A documentação precisa e detalhada do enfermeiro sobre a cronologia dos sintomas, as intervenções realizadas e a resposta do paciente a cada uma delas é, portanto, vital. Esses dados permitem que a equipe médica titule a imunossupressão de forma a encontrar o equilíbrio delicado entre segurança e eficácia.

A complexidade farmacológica e fisiopatológica da terapia CAR-T exige que os enfermeiros que atuam nesta área recebam educação avançada e contínua. Não basta saber como administrar um medicamento; é preciso compreender a lógica por trás do algoritmo de tratamento. Os enfermeiros precisam entender *por que* os esteroides são a última linha para a CRS, mas a primeira para a ICANS, e *por que* o Tocilizumabe, embora eficaz para a CRS, tem pouca ou nenhuma eficácia na ICANS e pode,

teoricamente, até piorá-la ao aumentar os níveis de *IL-6* no SNC (Santomasso *et al.*, 2021). Esse nível de conhecimento permite que os enfermeiros atuem não apenas como executores de prescrições, mas como uma barreira de segurança inteligente e um parceiro informado na tomada de decisões clínicas, questionando ordens que possam parecer inconsistentes com as diretrizes e contribuindo ativamente para a segurança do paciente.

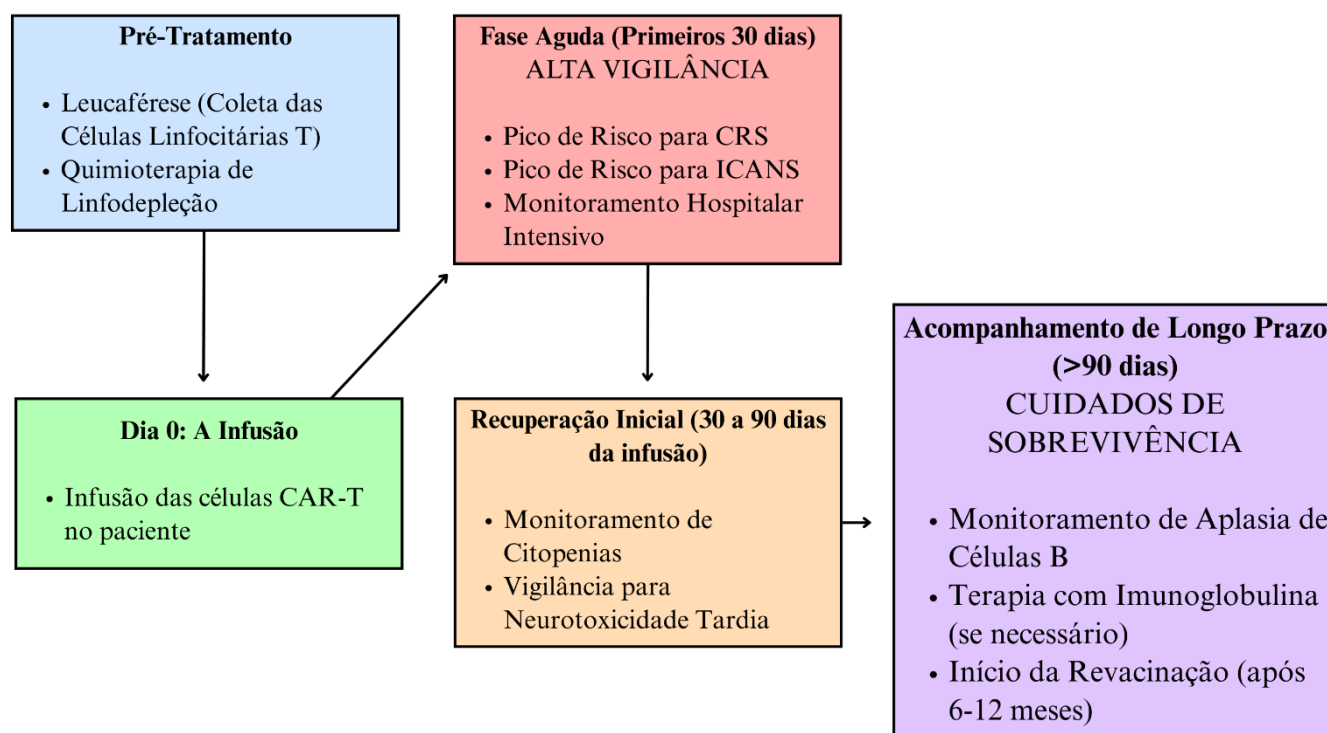
#### 4.4 Gestão de complicações tardias e o papel da enfermagem na sobrevivência pós-CAR-T

O cuidado de enfermagem na terapia *CAR-T* não termina com a resolução das toxicidades agudas (Montoro-Lorite *et al.*, 2024). A vigilância para Neurotoxicidades de Início Tardio (*LNT*) é um componente crítico do cuidado de sobrevivência, pois estas podem se manifestar semanas após a infusão com um quadro clínico distinto da *ICANS* aguda (Velez *et al.*, 2025). Um exemplo notável é a Toxicidade de Movimento e Neurocognitiva (*MNT*), com características de parkinsonismo, cujo início sutil reforça a importância da enfermagem na educação do paciente e cuidador para o monitoramento em casa com ferramentas como diários de caligrafia (Steinbach *et al.*, 2023).

Enfermeiros e profissionais de prática avançada são frequentemente os primeiros a identificar essas alterações neurológicas sutis (Velez *et al.*, 2025). Enquanto essas toxicidades tardias são muitas vezes refratárias às intervenções padrão para *ICANS*, séries de casos sugerem que o manejo com altas doses de Imunoglobulina Intravenosa (*IVIG*) pode estar associado à melhora da função neurológica (Velez *et al.*, 2025).

A Figura 5 ilustra as fases cronológicas deste percurso, desde a preparação do paciente até o acompanhamento de longo prazo, destacando a transição do manejo agudo para a gestão de complicações crônicas.

**Figura 5** - Diagrama da jornada do paciente em imunoterapia *CAR-T* como uma linha do tempo.



Legenda: Ilustração das principais fases cronológicas do tratamento com células *CAR-T*, desde a etapa pré-tratamento até o acompanhamento de longo prazo. Destaca-se a janela de alta vigilância para toxicidades agudas (CRS e *ICANS*) nos primeiros 30 dias e a transição para a gestão de complicações crônicas, como a aplasia de células B, que define os cuidados de enfermagem na fase de sobrevivência.

Fonte: Autores (2025).



A sobrevivência pós-tratamento apresenta um conjunto único de desafios de longo prazo como a recuperação hematopoiética e a gestão de citopenias (Jain *et al.*, 2020), que exigem monitoramento e manejo contínuos, colocando a enfermagem no centro da gestão da saúde do paciente a longo prazo. A complicação tardia mais comum e clinicamente significativa é a aplasia de células B com consequente hipogamaglobulinemia. Este é um efeito "*on-target, off-tumor*" esperado, pois as células *CAR-T* que visam antígenos como o CD19 não distinguem entre células B malignas e saudáveis. A ausência de células B, embora seja um marcador da persistência e atividade das células *CAR-T*, leva a uma deficiência na produção de anticorpos, resultando em hipogamaglobulinemia que pode persistir por meses ou anos, aumentando drasticamente o risco de infecções, especialmente sinopulmonares por bactérias encapsuladas (Cordeiro *et al.*, 2018; Morris *et al.*, 2021; Stewart & Henden, 2021).

O manejo deste risco infeccioso crônico é uma responsabilidade central da enfermagem de acompanhamento. As diretrizes recomendam o monitoramento mensal dos níveis de imunoglobulina sérica (*IgG*) (Ellard *et al.*, 2022). Para pacientes que desenvolvem hipogamaglobulinemia grave (geralmente definida como um nível de *IgG* < 400 mg/dL) e/ou apresentam infecções recorrentes, a enfermagem coordena e, muitas vezes, administra a terapia de reposição de imunoglobulina (*IVIG* ou *SCIG*) (Mahadeo *et al.*, 2019; Kampouri *et al.*, 2022). Além disso, a enfermagem desempenha um papel crucial na coordenação de um complexo cronograma de revacinação. Devido à imunossupressão e à aplasia de células B, os pacientes perdem a imunidade adquirida por vacinas anteriores. Recomenda-se que a revacinação, utilizando apenas vacinas inativadas, comece entre 6 a 12 meses após a infusão de *CAR-T*, e a enfermagem é responsável por educar o paciente sobre essa necessidade e garantir que o cronograma seja seguido (Hill & Seo, 2020; Buitrago *et al.*, 2019).

O papel da enfermagem se estende à criação e implementação de um plano de cuidados de sobrevivência abrangente, um documento essencial para garantir a continuidade e a qualidade do cuidado considerando a evolução do risco de infecções ao longo do tempo (Czapka, Riedell & Pisano, 2023; Montoro-Lorite *et al.*, 2024). Este plano, desenvolvido em colaboração com a equipe multidisciplinar, deve detalhar o cronograma de monitoramento de longo prazo (que pode se estender por até 15 anos, conforme recomendado pela *EBMT*) (Yakoub-Agha *et al.*, 2020; Hayden *et al.*, 2022), a gestão de citopenias prolongadas (Jain *et al.*, 2020), a triagem para malignidades secundárias (um risco teórico da terapia gênica) e o suporte para desafios psicossociais e financeiros que frequentemente acompanham um tratamento tão intensivo (Buitrago *et al.*, 2019).

Neste âmbito, um desafio particular pode surgir em pacientes com mieloma múltiplo, que, por estarem habituados a um regime de tratamento contínuo, podem sentir-se psicologicamente desconectados ou ansiosos à medida que o intervalo entre as consultas de acompanhamento aumenta após a terapia *CAR-T* (Steinbach *et al.*, 2023). A enfermagem desempenha um papel vital ao abordar proativamente essas preocupações, estabelecendo expectativas claras para cada etapa do acompanhamento de longo prazo. Sendo que a necessidade desse suporte já é evidente antes mesmo do início da terapia (Montoro-Lorite *et al.*, 2025). Muitos desses pacientes já passaram por múltiplos regimes de tratamento sem sucesso, o que resulta em pressões mentais e financeiras significativas (Dai *et al.*, 2023). Portanto, a avaliação das necessidades psicológicas e o estabelecimento de uma forte relação de confiança entre enfermeiro e paciente são componentes cruciais do cuidado, ajudando a aumentar a confiança do paciente no novo tratamento (Dai *et al.*, 2023).

Além do manejo do comprometimento cognitivo de longo prazo, que pode afetar os pacientes mesmo após a resolução da neurotoxicidade aguda (Ho *et al.*, 2025). A educação do paciente e do cuidador para a alta é uma das intervenções de enfermagem mais críticas. sendo um ponto central nas recomendações de cuidado, especialmente na população pediátrica (Amicucci *et al.*, 2023). Nesse contexto, a abordagem deve ser centrada na família e apropriada para a idade, reconhecendo o estresse significativo que novas rotinas hospitalares podem causar tanto na criança quanto nos pais (Callahan, Haas e Smith, 2023). A enfermagem desempenha um papel fundamental ao estabelecer uma relação de confiança e prover orientação antecipada

para diminuir a ansiedade da família durante essa jornada complexa (Callahan, Haas e Smith, 2023). Isso inclui instruções claras sobre os sinais e sintomas de infecção, a necessidade de permanecer geograficamente próximo ao centro de tratamento por um período definido (geralmente 30 dias) e a restrição de atividades como dirigir por pelo menos 8 semanas devido ao risco de neurotoxicidade tardia (Ellard *et al.*, 2022).

Este novo cenário de cuidado representa uma mudança de paradigma na sobrevivência oncológica. O foco não é apenas a vigilância para a recidiva do câncer, mas o manejo proativo de uma condição de imunodeficiência crônica induzida pelo tratamento. O papel da enfermagem, portanto, evolui do cuidado agudo do câncer para a gestão de uma doença crônica complexa. Esta necessidade de acompanhamento especializado e de longo prazo tem implicações significativas para a organização dos sistemas de saúde. Modelos de cuidado liderados por enfermeiros de prática avançada (*Advanced Practice Nurses*) são idealmente adequados para gerenciar esta população de sobreviventes (Kisielewski & Naegele, 2024). Tais modelos podem garantir a continuidade do cuidado, melhorar a adesão ao monitoramento e às terapias de suporte (como a IVIG), otimizar a utilização de recursos e servir como a ponte essencial entre o centro *CAR-T* altamente especializado e os provedores de cuidados primários na comunidade do paciente. Isso não apenas define uma nova fronteira para a prática de enfermagem na terapia *CAR-T*, mas reflete uma tendência mais ampla de evolução do papel da enfermagem no manejo de regimes de tratamento cada vez mais complexos para diversas malignidades hematológicas (Epstein & Morrison, 2022), apresentando uma oportunidade para que a enfermagem demonstre seu valor na liderança de modelos de cuidado inovadores para uma população de pacientes nova e em crescimento (Gupta *et al.*, 2024).

## 5. Conclusão

Esta revisão sistemática consolida a evidência de que a enfermagem especializada não é apenas um componente de suporte, mas sim um pilar indispensável e integrante da terapia com células *CAR-T*. A análise da literatura demonstra que o manejo seguro e eficaz das toxicidades únicas e potencialmente fatais associadas a este tratamento depende criticamente da vigilância, avaliação e intervenção proativa da equipe de enfermagem. O papel do enfermeiro transcende as funções tradicionais do cuidado oncológico, exigindo um conjunto de competências híbridas que englobam a acuidade dos cuidados intensivos, a precisão da avaliação neurológica avançada e a visão de longo prazo da gestão de doenças crônicas.

Os achados reforçam que a implementação de protocolos de monitoramento rigorosos e padronizados, como a avaliação seriada com o escore ICE, e a aplicação de algoritmos de tratamento baseados em evidências são diretamente responsáveis pela mitigação da morbidade e mortalidade associadas à *CRS* e à *ICANS*. A enfermagem atua como o principal agente na detecção precoce, na administração de terapias de resgate e no escalonamento do cuidado, navegando na complexa tensão terapêutica entre controlar a toxicidade e preservar a eficácia antitumoral do tratamento. Além da fase aguda, a enfermagem lidera o cuidado de sobrevivência, gerenciando a imunodeficiência crônica induzida pela aplasia de células B e coordenando planos de acompanhamento de longo prazo que são essenciais para a saúde contínua do paciente.

Infer-se, portanto, que o sucesso contínuo e a expansão da terapia *CAR-T* estarão intrinsecamente ligados ao desenvolvimento e fortalecimento da prática de enfermagem avançada nesta área. Aponta-se para a necessidade de mais pesquisas lideradas por enfermeiros, focadas na otimização dos protocolos de cuidado, na validação de novas ferramentas de avaliação e no desenvolvimento de modelos de atendimento de sobrevivência que possam apoiar de forma sustentável o crescente número de pacientes que se beneficiam desta terapia revolucionária. A capacitação e o reconhecimento do enfermeiro como um especialista em imunoterapia celular são fundamentais para garantir que o potencial curativo da terapia *CAR-T* seja plenamente realizado com a máxima segurança para o paciente.

## Declaração Formal de Conflitos de Interesse

Os autores desse estudo em sua totalidade declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse.

## Referências

- Amicucci, M., Simioli, V., De Cecco, V., Orlando, L., Ciaralli, I., Buccino, A., Guidi, B., Locatelli, G., Palmieri, C., Piazzalunga, M., Proietti, R., Pucci, A., & Botti, S. (2023). Nursing management in pediatric patients undergoing chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy: A systematic literature review. *Seminars in Oncology Nursing*, 39(5), 151478. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2023.151478>
- Bardin, L. (2016). *Análise de conteúdo*. Ed. 1. Edições 70.
- Belloni, S., Giacon, C., Magon, A., Girardi, D., Arcidiacono, M. A., Ghizzardi, G., Conte, G., Caruso, R., & Arrigoni, C. (2025). Factors associated with immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome in adults with hematological malignancies undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: A systematic review. *Seminars in Oncology Nursing*, 151944. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2025.151944>
- Browne, E. K., Daut, E., Hente, M., Turner, K., Waters, K., & Duffy, E. A. (2021). Evidence-based recommendations for nurse monitoring and management of immunotherapy-induced cytokine release syndrome in adults with hematological malignancies undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: A systematic review. *Journal of Pediatric Oncology Nursing: Official Journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses*, 38(6), 399–409. <https://doi.org/10.1177/10434542211040203>
- Brudno, J. N., & Kochenderfer, J. N. (2016). Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*, 127(26), 3321–3330. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-703751>
- Buitrago, J., Adkins, S., Hawkins, M., Iyamu, K., & Oort, T. (2019). Adult survivorship: Considerations following CAR T-cell therapy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 23(2), 42–48. <https://doi.org/10.1188/19.CJON.S1.42-48>
- Callahan, C., Haas, L., & Smith, L. (2023). CAR-T cells for pediatric malignancies: Past, present, future and nursing implications. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 10(11), 100281. <https://doi.org/10.1016/j.apjon.2023.100281>
- Campbell, M., McKenzie, J. E., Sowden, A., Katikireddi, S. V., Brennan, S. E., Ellis, S., Hartmann-Boyce, J., Ryan, R., Shepperd, S., Thomas, J., Welch, V., & Thomson, H. (2020). Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: Reporting guideline. *BMJ*, 368, l6890. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6890>
- Chaney, M. A. (2021). So you want to write a narrative review article? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 35(10), 3045–3049. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.06.017>
- Cordeiro, A. M., Oliveira, G. M. de, Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, 34(6), 428–431. <https://doi.org/10.1590/s0100-69912007000600012>
- Cordeiro, A., Bezerra, E. D., Hill, J. A., Turtle, C. J., Maloney, D. G., & Bar, M. (2018). Late effects of CD19-targeted CAR-T cell therapy. *Blood*, 132(Supplement 1), 223–223. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112023>
- Czapka, M. T., Riedell, P. A., & Pisano, J. C. (2023). Infectious complications of car T-cell therapy: A longitudinal risk model. *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society*, 25 Suppl 1, e14148. <https://doi.org/10.1111/tid.14148>
- Dai, Y., Tang, F., Mao, Y., He, N., Yu, M., Zhang, M., Gu, S., Lu, Y., Shang, J., & Zhu, X. (2023). Nursing care of patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with B-cell mature antigen-targeted universal chimeric antigen receptor T cells. *Medicine*, 102(47), e36067–e36067. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000036067>
- Ellard, R., Kenyon, M., Hutt, D., Aerts, E., de Ruijter, M., Chabannon, C., Mohty, M., Montoto, S., Wallhult, E., & Murray, J. (2022). The EBMT immune effector cell nursing guidelines on CAR-T therapy: A framework for patient care and managing common toxicities. *Clinical Hematology International*, 4(3), 75–88. <https://doi.org/10.1007/s44228-022-00004-8>
- Elmarasi, M., Elkonaissi, I., Elsabagh, A. A., Elsayed, E., Elsayed, A., Elsayed, B., Elmakaty, I., & Yassin, M. (2024). CAR-T cell therapy: Efficacy in management of cancers, adverse effects, dose-limiting toxicities and long-term follow up. *International Immunopharmacology*, 135(112312), 112312. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112312>
- Epstein, M., & Morrison, C. (2022). Practical guidance for new multiple myeloma treatment regimens: A nursing perspective. *Seminars in Oncology*, 49(1), 103–117. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2022.01.010>
- Erdal, S., Küni, A., Selçuk, S., & Can, G. (2024). Evaluation of toxicity associated with CAR-T cell therapy and nursing interventions. *Bezmialem science*, 12(4), 470–478. <https://doi.org/10.14235/bas.galenos.2024.58815>
- Eriksen, M. B., & Frandsen, T. F. (2018). 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*, 106(4), 420–431. <https://doi.org/10.5195/jmla.2018.345>
- Ferreri, C. J., & Bhutani, M. (2024). Mechanisms and management of CAR T toxicity. *Frontiers in Oncology*, 14, 1396490. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1396490>
- Fitzgerald, J. C., Weiss, S. L., Maude, S. L., Barrett, D. M., Lacey, S. F., Melenhorst, J. J., Shaw, P., Berg, R. A., June, C. H., Porter, D. L., Frey, N. V., Grupp, S. A., & Teachey, D. T. (2017). Cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Critical Care Medicine*, 45(2), e124–e131. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002053>

- Frey, N., & Porter, D. (2019). Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 25(4), e123–e127. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.756>
- Google. (2025). *Gemini* (Versão 2.5 Pro Advanced) [Software de inteligência artificial generativa]. <https://gemini.google.com>
- Gregory, S. (2019). Adult acute lymphoblastic leukemia: Treatment and management updates. *Seminars in Oncology Nursing*, 35(6), 150951. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.150951>
- Gupta, A., Dagar, G., Rehmani, M. U., Prasad, C. P., Saini, D., Singh, M., & Shankar, A. (2024). CAR T-cell therapy in cancer: Integrating nursing perspectives for enhanced patient care. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 11(10), 100579. <https://doi.org/10.1016/j.apjon.2024.100579>
- Gust, J., Taraseviciute, A., & Turtle, C. J. (2018). Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR-T cell therapies. *CNS Drugs*, 32(12), 1091–1101. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0582-9>
- Hayden, P. J., Roddie, C., Bader, P., Basak, G. W., Bonig, H., Bonini, C., Chabannon, C., Ciceri, F., Corbacioglu, S., Ellard, R., Sanchez-Guijo, F., Jäger, U., Hildebrandt, M., Hudecek, M., Kersten, M. J., Köhl, U., Kuball, J., Mielke, S., Mohty, M., ... Yakoub-Agha, I. (2022). Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Annals of Oncology*, 33(3), 259–275. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.003>
- Hill, J. A., & Seo, S. K. (2020). How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood*, 136(8), 925–935. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004000>
- Ho, M.-H., Cheung, D. S. T., Wang, T., Wang, L., Wong, J. W. H., & Lin, C.-C. (2025). Cancer-related cognitive impairment in patients with hematologic malignancies after CAR T cell therapy: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 33(4), 312. <https://doi.org/10.1007/s00520-025-09356-2>
- Hosseini, M.-S., Jahanshahloo, F., Akbarzadeh, M. A., Zarei, M., & Vaez-Gharamaleki, Y. (2024). Formulating research questions for evidence-based studies. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*, 2(100046), 100046. <https://doi.org/10.1016/j.glmedi.2023.100046>
- Jain, T., Knezevic, A., Pennisi, M., Chen, Y., Ruiz, J. D., Purdon, T. J., Devlin, S. M., Smith, M., Shah, G. L., Halton, E., Diamonte, C., Scordo, M., Sauter, C. S., Mead, E., Santomasso, B. D., Palomba, M. L., Batlevi, C. W., Maloy, M. A., Giral, S., ... Mailankody, S. (2020). Hematopoietic recovery in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies. *Blood Advances*, 4(15), 3776–3787. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002509>
- Kampouri, E., Walti, C. S., Gauthier, J., & Hill, J. A. (2022). Managing hypogammaglobulinemia in patients treated with CAR-T-cell therapy: key points for clinicians. *Expert Review of Hematology*, 15(4), 305–320. <https://doi.org/10.1080/17474086.2022.2063833>
- Kenyon, M., Liptrott, S. J., Kisch, A., Mooyaart, J., Piepenbroek, B., Hutt, D., Salcedo, I., Ruggeri, A., Chabannon, C., Ellard, R., & Murray, J. (2024). Nurses' reported training needs for advanced cell therapies: a survey on behalf of the Nurses Group of the EBMT. *Clinical Hematology International*, 6(4), 104–113. <https://doi.org/10.46989/001c.124593>
- Kisielewski, D., & Naegele, M. (2024). Advanced practice nursing and CAR-T cell therapy: Opportunities, challenges and future directions. *Seminars in Oncology Nursing*, 40(3), 151628. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2024.151628>
- Kröger, N., Gribben, J., Chabannon, C., Yakoub-Agha, I., & Einsele, D. M. H. (2022). *The EBMT/EHA CAR-T cell handbook* (N. Kröger, J. Gribben, C. Chabannon, I. Yakoub-Agha, & H. Einsele, Org.). Springer Nature.
- Leão, L. M. (2025). *O fármaco vivo - a saga da imunoterapia car e a revolução da medicina programável*. Amazon Direct Publishing. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.16891970>
- Leão, L. M. (2025). Pré-registro do protocolo de revisão sistemática: Análises e procedimentos de Enfermagem perante pacientes apresentando neurotoxicidades oriundas da Imunoterapia de Células modificadas por Receptores de Antígenos Quiméricos (CARs) em Células Linfocitárias T. ZENODO. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17082064>
- Leão, L. M., Lima, J. de A., Lima, K. B. M., Santos, G. M. R. F. dos, Fernandes, K. J. de M., Belmonte, B. do R., Tenório, J. O. C., Almeida, M. T. G. de, Lima, R., Melo, P. M. N. de, Viana, L. da S., & Barros, R. C. L. de. (2025a). Imunoterapia por Receptores de Antígenos Quiméricos (CARs) para células Assassinas Naturais (NK), abordagens terapêuticas e perspectivas futuras na área oncológica: uma revisão sistemática de Síntese Sem Metanálise (SWIM). *Research, Society and Development*, 14(8), e0514849317. <https://doi.org/10.33448/rsd-v14i8.49317>
- Leão, L. M., Lima, J. de A., Lima, K. B. M., Tenório, J. O. C., Mousinho, A. de A. M., Saraiva, M. M., Pedrosa, A. K., & Santos, G. M. R. F. dos. (2025b). Imunoterapia por receptores de antígenos quiméricos no tratamento oncológico: uma revisão integrativa. *RevistaFT*. <https://doi.org/10.69849/revistaft/dt10202505142128>
- Leão, L. M., Lima, J. de A., Lima, U. T. S. de, Farias, H. D. B. de, Silva, V. M. dos S., Pinto, Y. G. T., Ferreira, M. D. B., & Viana, L. da S. (2025c). Fatores de risco para desenvolvimento de síndromes neurotóxicas por uso de células CAR-T: Uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 14(6), e6514649076. <https://doi.org/10.33448/rsd-v14i6.49076>
- Lee, D. W., Gardner, R., Porter, D. L., Louis, C. U., Ahmed, N., Jensen, M., Grupp, S. A., & Mackall, C. L. (2014). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*, 124(2), 188–195. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>
- Lee, D. W., Santomasso, B. D., Locke, F. L., Ghobadi, A., Turtle, C. J., Brudno, J. N., Maus, M. V., Park, J. H., Mead, E., Pavletic, S., Go, W. Y., Eldjerou, L., Gardner, R. A., Frey, N., Curran, K. J., Peggs, K., Pasquini, M., DiPersio, J. F., van den Brink, M. R. M., ... Neelapu, S. S. (2019). ASTCT consensus grading

for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 25(4), 625–638. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>

Mahadeo, K. M., Khazal, S. J., Abdel-Azim, H., Fitzgerald, J. C., Taraseviciute, A., Bollard, C. M., Tewari, P., Duncan, C., Traube, C., McCall, D., Steiner, M. E., Cheifetz, I. M., Lehmann, L. E., Mejia, R., Slopis, J. M., Bajwa, R., Kebriaei, P., Martin, P. L., Moffet, J., ... Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. (2019). Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 16(1), 45–63. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0075-2>

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>

Montoro-Lorite, M., García, G., Moreno-García, C., Domènech, A., Ayora, P., & Ramos, C. (2025). Calidad de vida y estado emocional de los pacientes candidatos a terapia CAR-T: rol de la enfermera de práctica avanzada. *Enfermería clínica*, 35(3), 502188. <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2024.502188>

Montoro-Lorite, M., Moreno, C., Ramos, C., Solano, M. T., Lahoz, S., Bonilla-Serrano, C., Domènech, A., & Ayora, P. (2024). Nursing care for chimeric antigen receptor T cell therapy survivors: A literature review. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 11(6), 100495. <https://doi.org/10.1016/j.apjon.2024.100495>

Morris, E. C., Neelapu, S. S., Giavridis, T., & Sadelain, M. (2021). Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nature Reviews. Immunology*, 22(2), 85–96. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00547-6>

Neelapu, S. S., Locke, F. L., Bartlett, N. L., Lekakis, L. J., Miklos, D. B., Jacobson, C. A., Braunschweig, I., Oluwole, O. O., Siddiqi, T., Lin, Y., Timmerman, J. M., Stiff, P. J., Friedberg, J. W., Flinn, I. W., Goy, A., Hill, B. T., Smith, M. R., Deol, A., Farooq, U., ... Go, W. Y. (2017). Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 377(26), 2531–2544. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>

Neelapu, S. S., Tummala, S., Kebriaei, P., Wierda, W., Gutierrez, C., Locke, F. L., Komanduri, K. V., Lin, Y., Jain, N., Daver, N., Westin, J., Gulbis, A. M., Lohin, M. E., de Groot, J. F., Adkins, S., Davis, S. E., Rezvani, K., Hwu, P., & Shpall, E. J. (2018). Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 15(1), 47–62. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148>

Nwozichi, C., Ogunmuyiwa, A. O., & Ojewale, M. O. (2024). Nurses' roles in CAR-T therapy for B-cell malignancies and managing associated cytokine release syndrome. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 11(2), 100367. <https://doi.org/10.1016/j.apjon.2023.100367>

Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

Owens, J. K. (2021). Systematic reviews: Brief overview of methods, limitations, and resources. *Nurse Author & Editor*, 31(3–4), 69–72. <https://doi.org/10.1111/nae.28>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. UAB/NTE/UFSM. <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/15824>

Picanço-Castro, V., Bonamino, M. H., Ramos, R. N., Guerino-Cunha, R. L., Oliveira, T. G. M., & Rego, E. M. (2021). Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. VIII: CAR-T cells: preclinical development - Safety and efficacy evaluation. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 43 Suppl 2, S54–S63. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.09.008>

Rankin, A. W., Duncan, B. B., Allen, C., Silbert, S. K., & Shah, N. N. (2024). Evolving strategies for addressing CAR T-cell toxicities. *Cancer Metastasis Reviews*, 44(1), 17. <https://doi.org/10.1007/s10555-024-10227-1>

Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), v–vi. <https://doi.org/10.1590/s0103-21002007000200001>

Santomasso, B. D., Nastoupil, L. J., Adkins, S., Lacchetti, C., Schneider, B. J., Anadkat, M., Atkins, M. B., Brassil, K. J., Caterino, J. M., Chau, I., Davies, M. J., Ernstoff, M. S., Fecher, L., Funchain, P., Jaiyesimi, I., Mammen, J. S., Naidoo, J., Naing, A., Phillips, T., ... Ghosh, M. (2021). Management of immune-related adverse events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(35), 3978–3992. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01992>

Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Waller, E. K., Borchmann, P., McGuirk, J. P., Jäger, U., Jaglowski, S., Andreadis, C., Westin, J. R., Fleury, I., Bachanova, V., Foley, S. R., Ho, P. J., Mielke, S., Magenau, J. M., Holte, H., Pantano, S., Pacaud, L. B., JULIET Investigators. (2019). Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 380(1), 45–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804980>

Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>

Steinbach, M., Zitella, L. J., Florendo, E., Lee, E., Riccobono, C., DiFilippo, H., & Aronson, E. (2023). Nursing care throughout the chimeric antigen receptor T-cell therapy process for multiple myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*, 39(6), 151505. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2023.151505>

Stewart, A. G., & Henden, A. S. (2021). Infectious complications of CAR T-cell therapy: a clinical update. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 8, 20499361211036773. <https://doi.org/10.1177/20499361211036773>

Uman, L. S. (2011). Systematic reviews and meta-analyses. *Journal of l'Academie Canadienne de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent [Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry]*, 20(1), 57–59.



Velez, D., Sowell, H., Lowrie, C., Henninger, W., Catlin, L., Fenimore, K., Guerrero, T., & Shaughnessy, P. (2025). Late neurotoxicity after chimeric antigen receptor T cell therapy; The advanced practice professional and nursing approach to diagnosis and management. *Transplantation and Cellular Therapy*, 31(2), S498. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2025.01.792>

Yakoub-Agha, I., Chabannon, C., Bader, P., Basak, G. W., Bonig, H., Ciceri, F., Corbacioglu, S., Duarte, R. F., Einsele, H., Hudecek, M., Kersten, M. J., Köhl, U., Kuball, J., Mielke, S., Mohty, M., Murray, J., Nagler, A., Robinson, S., Saccardi, R., ... Kröger, N. (2020). Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*, 105(2), 297–316. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.229781>