

CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

EDUARDO DALMO EVARISTO DOS SANTOS

**USO DE HIDROGÉIS COMO PLATAFORMA DE
SUPORTE PARA TERAPIA COM CÉLULAS CAR-T
EM TUMORES**

EDUARDO DALMO EVARISTO DOS SANTOS

**USO DE HIDROGÉIS COMO PLATAFORMA DE
SUPORTE PARA TERAPIA COM CÉLULAS CAR-T
EM TUMORES**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado em
Biomedicina da Faculdade de Apucarana –
FAP, como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof^a Dra. Cássia Calixto de
Campos Gouvea

Apucarana
2025

EDUARDO DALMO EVARISTO DOS SANTOS

USO DE HIDROGÉIS COMO PLATAFORMA DE SUPORTE PARA TERAPIA COM CÉLULAS CAR-T EM TUMORES

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado em
Biomedicina da Faculdade de Apucarana –
FAP, como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina, com
nota final igual a _____, conferida pela
Banca Examinadora formada pelos
professores:

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Cássia Calixto de Campos
Gouvea
Faculdade de Apucarana

Prof Esp. Luciano Cesar Ferreira
Faculdade de Apucarana

Prof^a Me. Vera Lucia Delmonico Vilela
Faculdade de Apucarana

Apucarana, 08 de novembro de 2025.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me guiar em cada passo da minha jornada acadêmica, por me conceder saúde, sabedoria e forças para superar os desafios enfrentados ao longo do curso. À Nossa Senhora Aparecida, que sempre me amparou com sua proteção e carinho, não me deixando desistir nas noites de sofrimento onde achei que estivesse sozinho, concedendo-me fé e esperança em todos os momentos de dificuldade.

Aos meus pais, pelo amor incondicional, incentivo constante e pelos valores que sempre me ensinaram, fundamentais para a construção do meu caráter e perseverança. À minha mãe, Andréia Fernandes Dalmo dos Santos e ao meu pai, Rogério Evaristo dos Santos que tanto se sacrificaram para que os meus sonhos se concretizassem, é por vocês e sempre será. À minha irmã Emilly Caroline Dalmo de Souza, pela amizade, cumplicidade e apoio inestimáveis, e à minha tia e tio Andressa Fernandes e Caio Ignacio, pelo carinho, conselhos e encorajamento que sempre me impulsionaram a acreditar no meu potencial.

Um agradecimento especial ao meu avô Arlindo Dalmo, cuja vida e exemplo sempre me ensinaram sobre resiliência, dedicação e humildade. Suas histórias, conselhos foram inspiração constante para que eu pudesse enfrentar os desafios acadêmicos e pessoais com coragem e confiança.

Agradeço também à coordenadora Ana Paula do Amaral Monaco Foganholi e à professora orientadora do meu TCC Cássia Calixto de Campos Gouvea, pela orientação, paciência e ensinamentos, que foram essenciais para a concretização deste trabalho. Saibam que todo potencial e futuro que viram em mim, não será desperdiçado

A todos, meu sincero muito obrigado.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Variação na concentração do fármaco de acordo com o tempo (a) método convencional de multidose em c.v. (b) sistema de liberação controlada **10**
- Figura 2** - As principais aplicações dos hidrogéis na área da saúde, entre os usos ilustrados estão: curativos, lentes de contato, vacinas, lubrificantes, reparo de tecidos e engenharia tecidual **12**
- Figura 3** - Processo de produção das células CAR-T **14**
- Figura 4** - Estrutura evolutiva dos receptores CAR ao longo das gerações. A figura ilustra a progressão estrutural dos receptores CAR de 1^a à 4^a geração **15**
- Figura 5** - Aplicação direta do hidrogel contendo células CAR-T em um tumor cerebral ilustrando um glioblastoma **18**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Artigos encontrados nas bases de dados Google Acadêmico e Pubmed que descrevem sobre hidrogéis e células CAR-T **27**

Quadro 2 - Tecnologias utilizadas, modelos e efeitos observados durante os estudos realizados **28**

LISTA DE SIGLAS

4-1BB (CD137)	Molécula coestimuladora presente em linfócitos T
CAFs	Fibroblastos associados ao câncer
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T
CD19	Cluster of Differentiation 19
CD2	Cluster of Differentiation 2
CD28	Cluster of Differentiation 28
CD3ζ	Cluster of Differentiation 3 zeta
cDNA	Complementary DNA (DNA complementar)
CRS	Cytokine Release Syndrome
DC	Dendritic Cells (Células Dendríticas)
EMA	European Medicines Agency
ESB	Europa Society for Biomaterials
FDA	Food and Drug Administration
IFN	Interferon
iCasp9	Caspase 9 induzível
i-GMD	Administração de gelatina metacrilóil hidrogéis CAR-T injetável
IL-10	Interleucina 10
IL-6	Interleucina 6

LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
MHC	Major Histocompatibility Complex
mRNA	Messenger RNA (RNA mensageiro)
OX40 (CD134)	Receptor coestimulador de células T
PAAM	Poliacrilamida
PD-1	Exaustor de células T
PEG	Polietilenoglicol
PF-06446846	Inibidor de anticorpo
pH	Potencial Hidrogeniônico
PVA	Álcool Polivinílico
RNA	RNA mensageiro
TAA	Tumor Associated Antigen (Antígeno Associado ao Tumor)
TCR	T-Cell Receptor / Receptor de células T
TME	Microambiente tumoral

SUMÁRIO

1.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	
1.1	Hidrogéis	10
1.1.1	Aplicações terapêuticas dos hidrogéis	12
1.2	Células CAR-T	13
1.2.1	Processo de produção das células CAR-T	13
1.2.2	Aplicações terapêuticas e seus efeitos adversos	15
1.3	Perspectivas futuras para o uso de hidrogel como condutor de células CAR-T para tratamento das neoplasias	17
1.3.1	Benefícios e malefícios da utilização dos hidrogéis como veículos de administração das células CAR-T em neoplasias	18
2.	REFERÊNCIAS	20
	Anexo A: Artigo	24
	Anexo B: Normas da revista	34

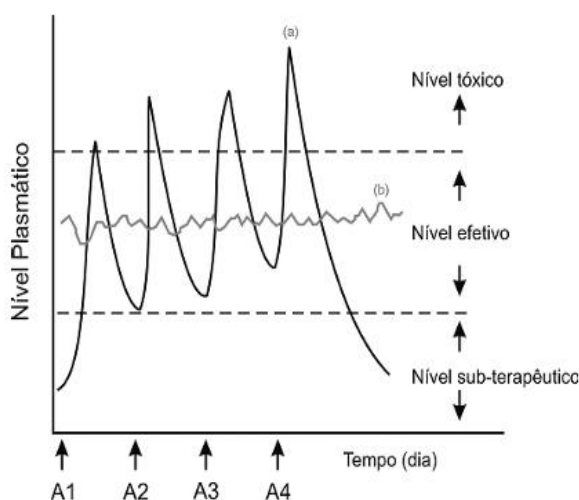
1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 Hidrogéis

Segundo a Sociedade Europeia de Biomateriais (ESB- Europa Society for biomateriais), hidrogéis são biomateriais poliméricos produzidos com o objetivo de interagir com sistemas biológicos (O'brien, 2011). Na medicina são usados vários tipos de biomateriais na produção dos hidrogéis, devido às suas características biomiméticas, que permitem a criação de microambientes semelhantes aos tecidos naturais, em grande maioria, estes materiais possuem característica hidrofílica e hidrofóbica de acordo com o meio de difusão que está em contato sem que ocorra dissolução em ambiente aquoso. Estes tipos de materiais vêm sendo estudados por sua capacidade de liberar controladamente fármacos e células (Núñez Tapia, 2024; Chen, 2013).

Wang (2021), afirma que o mecanismo de liberação controlada dos hidrogéis possibilita que agentes imunomoduladores como no caso das imunoterapias, podem ter efeito local e focado ao contrário das formas tradicionais de administração, como a infusão intravenosa por exemplo (figura 1). Rodrigues (2012) ratifica que o uso destes biomateriais para direcionar tratamento a locais específicos, gera menos efeitos colaterais além serem vantajosos por sua viscoelasticidade e baixo custo.

FIGURA 1 - Variação na concentração do fármaco de acordo com o tempo (a) método convencional de multidose em c.v. (b) sistema de liberação controlada

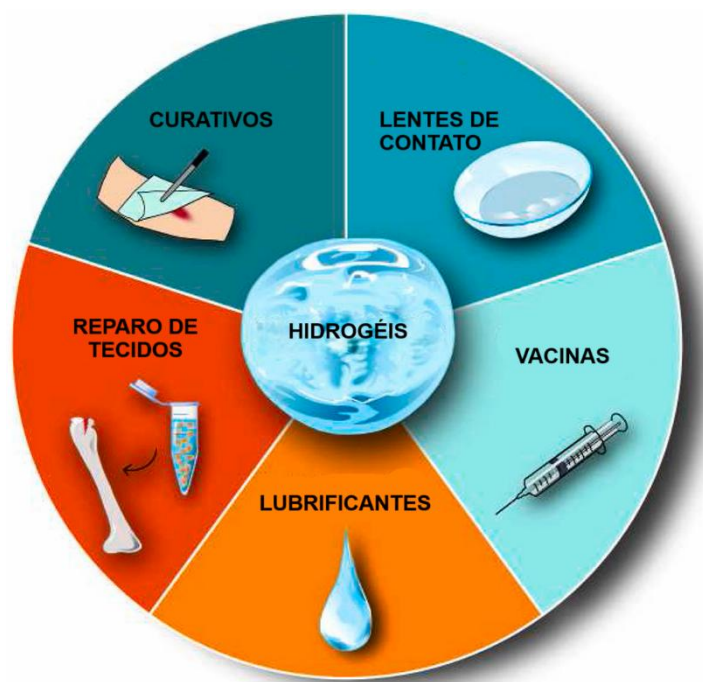


Fonte: Rodrigues (2012).

A estrutura dos hidrogéis é composta por matrizes poliméricas preparadas para reter grandes volumes de água devido sua hidrofilicidade, essas matrizes são mantidas por ligações físicas ou químicas, como ligações covalentes, interações iônicas ou forças de Van der Waals (Hoffman, 2012). De acordo com (Li & Mooney, 2016), sua classificação pode ser feita baseada em sua reticulação física e química ou por sua composição, os hidrogéis fisicamente reticulados são formados por interações não covalentes, como interações hidrofóbicas, pontes de hidrogênio e forças eletrostáticas, esses hidrogéis são reversíveis e podem responder a estímulos ambientais, como variações de temperatura e pH. Já os hidrogéis quimicamente reticulados são formados por ligações covalentes entre os polímeros, proporcionando maior estabilidade mecânica e menor degradação em condições fisiológicas (Ferreira *et al.*, 2018).

Os hidrogéis estão disponíveis em três categorias: hidrogéis de origem natural, sintética e os híbridos, sendo variável para adequação ao tratamento (Núñez Tapia, 2024). Os hidrogéis de origem natural são formados por carboidratos e proteínas como celulose, quitosano, alginatos, fibrina, gelatina, ácido hialurônico, agarose e colágeno possuem alta biocompatibilidade, bioatividade e uma biodegradabilidade adequada além de melhor adesão celular e não possuem toxicidade, mas apresentam limitações mecânicas e são rapidamente metabolizados pelo organismo (NOBRE, 2016). Os hidrogéis sintéticos são encontrados em sua grande parte formados por polímeros biocompatíveis e bioinertes, como o álcool polivinílico (PVA), polietilenoglicol (PEG), poliácridamida (PAAM) entre outros, e apresentam maior estabilidade térmica e mecânica, mas carecem de bioatividade podendo também apresentar toxicidade (Heckert *et al.*, 2024). Os hidrogéis híbridos são formados por compostos moleculares de origem orgânica e inorgânica onde são construídos de forma inteligente para fornecer características únicas ao hidrogel tornando-o seguro e ideal para aplicações em terapias (Núñez Tapia, 2024). Dependendo de sua composição, os hidrogéis podem ser encontrados em diferentes estados físicos conforme a (figura 2).

FIGURA 2 - As principais aplicações dos hidrogéis na área da saúde, entre os usos ilustrados estão: curativos, lentes de contato, vacinas, lubrificantes, reparo de tecidos e engenharia tecidual



Fonte: Adaptado de Zöller; To; Bernkop-Schnürch (2025).

Sua forma mais comum é o estado gelatinoso, onde a matriz polimérica retem água conferindo uma textura semelhante a alguns tipos de tecidos, muito utilizado na bioengenharia. Segundo Zöller, To Bernkop-Schnürch (2025), os hidrogéis se apresentam em formas estruturais sólidas, utilizadas em reparo tecidual e desenvolvimento de lentes de contato oculares, a forma líquida é utilizada na fabricação de vacinas e na lubrificação de articulações (Lei *et al.*, 2022).

1.1.1 Aplicações terapêuticas dos hidrogéis

A aplicação dos hidrogéis na medicina tem sido amplamente estudada devido às suas propriedades únicas, sua biocompatibilidade e possibilidade de incorporação de bioativos os tornam ótimas opções como forma de tratamento, são recomendados para curativo em lesões de pele, como úlceras, feridas cirúrgicas, queimaduras e lacerações, pois atuam como matrizes de regeneração tecidual, promovendo um microambiente favorável para multiplicação de novas células (Rodrigues, 2012).

Os hidrogéis podem fornecer uma liberação controlada de biomoléculas, destacando sua capacidade de modular a liberação de maneira mais precisa na dispensação de fármacos como antibióticos e anti-inflamatórios, tornando o tratamento

mais preciso e eficaz (Li; Mooney, 2016). Pensando na liberação de células, Wang (2021) salienta que é necessário que a estrutura do hidrogel seja formada por uma rede polimérica mais porosa e altamente hidratada para proporcionar um ambiente ideal e promover a viabilidade e proliferação das células, permitindo uma entrega mais eficiente de células terapêuticas ao local a ser tratado.

1.2 Células CAR-T

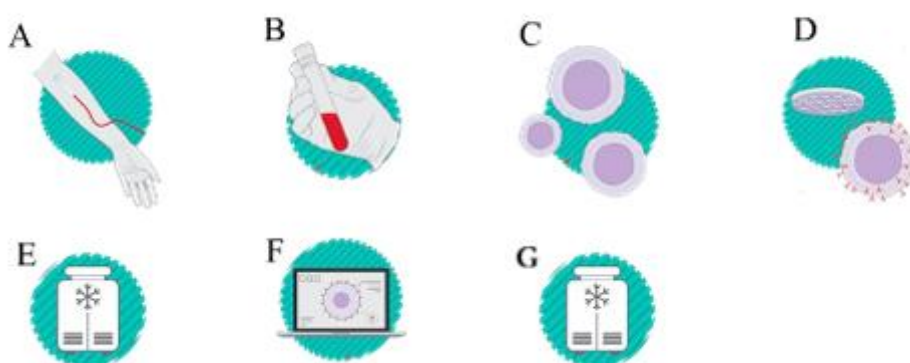
As células CAR-T são linfócitos T que passam por modificações genéticas em laboratório, especificamente para expressar receptores antigênicos quiméricos (CARs) à sua superfície com o intuito de reprogramar sua especificidade contra antígenos, podem ser autólogas quando derivada e injetadas no próprio paciente, ou alogênicas quando obtidas de um doador, são diferentes de outras células justamente por serem projetadas para atacar células tumorais de maneira específica (Silva, 2021). Silva, (2021) ressalta que ao serem modificadas, elas ganham a capacidade de reconhecer as células tumorais sem necessidade de apresentação via *Major Histocompatibility Complex* (MHC) que reduz as chances de ocorrer uma evasão do tumor. Rocha (2018), afirma que embora o sistema imune já tenha células que fazem a defesa contra tumores, muitos tipos de neoplasias conseguem escapar destas respostas diminuindo a imunogenicidade dos peptídeos que são apresentados via MHC.

1.2.1 Processo de produção das células CAR-T

De acordo com Silva (2021), o processo de produção das células CAR-T se inicia com a coleta dos linfócitos T do paciente ou doador através de coleta sanguínea periférica, as células mononucleadas são separadas por leucoferese, processo que faz a separação e coleta de leucócitos. Após a coleta, o material passa por um processo de purificação para retirar constituintes indesejados que podem atrapalhar sua produção e imunofenotipagem para identificar as células T de acordo com seus marcadores de membrana, complementa Nascimento e Silva (2023). Após a seleção das células, ocorre o processo de ativação e transdução do cDNA dos CAR por retrovírus “ γ -retroviral”, lentivírus, transposons hospedeiros do CAR ou transferência de RNA mensageiro (mRNA) permitindo uma expressão transitória ao contrário das demais modificações, podendo ser necessário o co-estímulo de outra célula

apresentadora de antígeno como as células dendríticas (DC), (Marinheiro, 2019). Depois deste processo é feita uma cultura das células e expansão para aumentar a quantidade de células modificadas. Seu armazenamento pode ser feito através de criopreservação, para possibilitar transporte a longas distancias sem que tenha atenuação do efeito (Figura 3) (Nascimento, Silva 2023).

FIGURA 3 - Processo de produção das células CAR-T



FONTE: Adaptado de Bertoldo (2023).

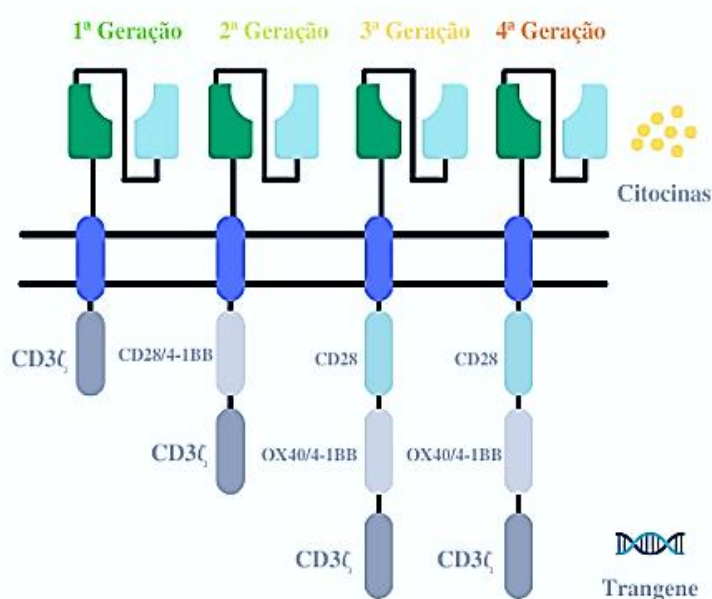
Nascimento; Silva, 2023 pontuam que existem quatro gerações de receptores CAR, que se diferenciam principalmente pela especificidade e eficiência na ativação dos linfócitos T, esses linfócitos, em sua forma natural, reconhecem e eliminam células infectadas por meio da detecção de antígenos microbianos apresentados sob a forma de pequenos peptídeos vinculados às proteínas do MHC, por meio do TCR. A ligação do TCR ao complexo peptídeo-MHC desencadeia uma cascata de sinalização intracelular, iniciada pela fosforilação dos domínios de ativação do próprio TCR, promovendo a ativação funcional do linfócito T.

Segundo Marinheiro (2019), estes domínios consistem em anticorpos formados por cadeias únicas que se ligam ao antígeno específicos do tumor (TAA), que correspondem a regiões das cadeias leves e pesadas dos anticorpos monoclonais que são fundamentais para as células CAR (Silva, 2021). A configuração estrutural das células CAR-T influencia diretamente sua eficácia, a otimização de cada um dos componentes permite o desenvolvimento de terapias mais seguras, de acordo com a evolução das gerações, sua terapêutica foi ganhando maior eficácia, desde os CARs

de primeira geração, que continham apenas o domínio de sinalização do CD3 ζ , até os CARs de segunda e terceira geração (Figura 4), que incorporam domínios coestimulatórios adicionais para maior proliferação e atividade antitumoral (Ślebioda *et al.*, 2022).

A 1ª geração apresenta apenas o domínio ativador CD3 ζ . A 2ª geração incorpora um domínio coestimulador (CD28 ou 4-1BB). A 3ª geração combina dois domínios coestimuladores (CD28 e 4-1BB/OX40). A 4ª geração, além dos domínios anteriores, inclui genes adicionais que codificam citocinas ou outros transgenes imunomoduladores, conferindo maior eficácia funcional e modulação do microambiente tumoral. Essas modificações visam melhorar a ativação, persistência e função antitumoral das células CAR-T (Silva, 2021).

FIGURA 4 - Estrutura evolutiva dos receptores CAR ao longo das gerações. A figura ilustra a progressão estrutural dos receptores CAR de 1ª à 4ª geração.



FONTE: Retirado de Silva (2021).

1.2.2 Aplicações terapêuticas e seus efeitos adversos

Atualmente a imunoterapia com as células CAR-T apresenta um avanço significativo na medicina, oferecendo novas perspectivas para o tratamento de doenças, não se limitando às neoplasias, mas se estendendo também para correção

de doenças autoimunes (Rocha, 2018). Esta abordagem vem sendo estudada e aplicada em alguns tipos de tumores, nas neoplasias hematológicas e sólidas. Já existem medicações em uso, aprovadas por órgãos de fiscalização internacionais, como a EMA (European Medicines Agency), que regula a Europa, e a FDA (Food and Drug Administration), dos Estados Unidos (Rocha, 2018; Marinheiro, 2019).

Conforme apontam Grosskopf et al. (2022), nos tumores hematológicos, as células CAR-T atuam por meio do reconhecimento e eliminação específica de células malignas que expressam antígenos tumorais, sendo o CD19 alvo nas neoplasias de linhagem B como as LLA, LLC, Linfoma não-Hodgkin de células B e Mieloma Múltiplo, que vem demonstrando resultados promissores. Nos tumores sólidos ainda existe uma dificuldade em encontrar, penetrar e permanecer no microambiente tumoral, o alvo preferencial são os peptídeos resultantes de mutações genéticas no DNA do tumor por serem específicos, a expressão das células pode ser restringida ao local dependendo de sua administração por exemplo, via hidrogel de liberação.

De acordo com Bertoldo (2023) a utilização das células CAR-T provoca um efeito citotóxico quando administrada, chamada tempestade de citocinas ou síndrome de liberação de citocinas (CRS) além de neurotoxicidade, acontece quando é feita a apresentação do antígeno aos linfócitos TCD4⁺ e acaba desencadeando uma liberação de diversas citocinas que vão induzir a proliferação dos próprios linfócitos TCD4 levando à liberação de altos níveis de citocinas como IL-6, IL-10 e interferon (IFN).

A principal citocina liberada é a IL-6, que é a causa das reações imunes da CRS. Esta síndrome surge entre o terceiro e o sétimo dia após a administração das células no paciente e corresponde a uma resposta do próprio organismo mostrando que o sistema imune foi ativado normalmente (Silva, 2021; Bertoldo, 2023). Para contornar os efeitos colaterais da terapia, foram desenvolvidas algumas estratégias, como a implementação de genes suicidas nas células T, conhecidos como caspase 9 induzível (iCasp9), que funcionam como uma chave de segurança, essa chave é ativada em casos de alta expressão gênica, levando à apoptose das células CAR-T (Silva, 2021; Lizana-Vasquez et al. 2024).

1.3 Perspectivas futuras para o uso de hidrogel como condutor de células CAR-T para tratamento das neoplasias

A ciência vem estudando os hidrogéis como veículo para administração de imunoterapia à base de células CAR-T focando no tratamento de neoplasias sólidas, porém ainda são encontradas diversas dificuldades para que as células consigam entrar e modular o microambiente tumoral (Suraiya *et al.*, 2022).

O microambiente tumoral (TME) é composto por um conjunto de células e constituintes não celulares que interagem com as células tumorais modulando seu crescimento, disseminação e resposta ao tratamento, esse ambiente inclui células imunes, fibroblastos associados ao câncer (CAFs), células endoteliais, matriz extracelular e uma variedade de citocinas e quimiocinas (Binnewies *et al.*, 2018). Importa destacar que as células T tem um papel fundamental na supressão da resposta imune antitumoral favorecendo a evasão imunológica por parte das células neoplásicas, os CAFs também contribuem para a progressão do câncer por meio da secreção de fatores de crescimento, modulação da matriz extracelular e a indução de resistência a fármacos que causa a desregulação da matriz extracelular no TME criando um ambiente físico e bioquímico que facilita a metástase tumoral (Fridman *et al.*, 2017).

A bioengenharia tem se destacado como aliada, especialmente pelo desenvolvimento dos hidrogéis como veículos de administração local de células CAR-T, um exemplo deste avanço são os hidrogéis termo- ou pH-responsivos que transicionam em fases fisiológicas, liberando controladamente as células que neles estavam encapsuladas, tornando a imunoterapia contínua, controlada e não sistêmica (Qin; Xu, 2022). Estudos pré-clínicos demonstram que a aplicação de hidrogéis injetáveis em modelos de câncer como glioblastomas, carcinomas e melanomas, tumores uterinos e intestinais demonstrou resultados satisfatórios e funcionais, pois aumentou a taxa de infiltração de células no ambiente tumoral retardando o crescimento prolongado, aumentando a sobrevida do paciente e diminuição das taxas de recidivas (Lizana-Vasquez *et al.*, 2024).

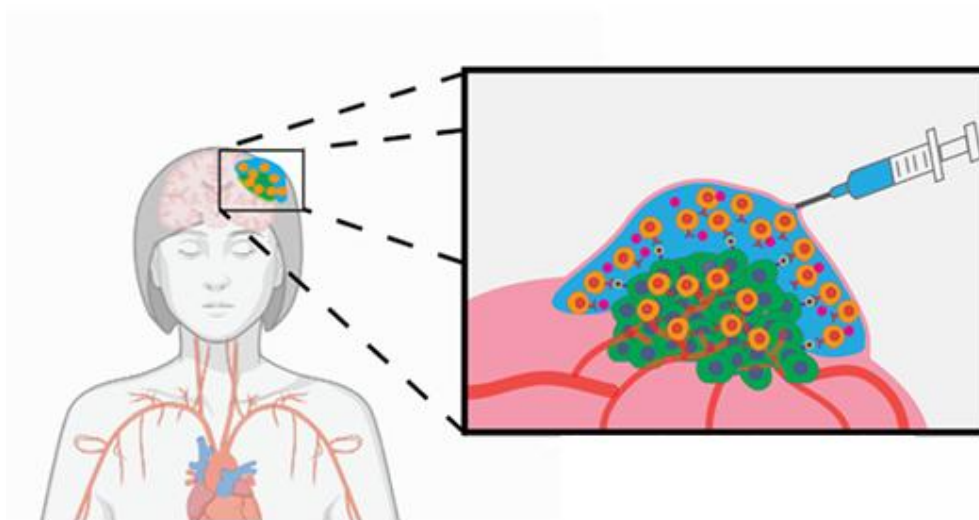
A junção dos hidrogéis com as células CAR-T surge como uma abordagem inovadora e estratégica que supera limitações da terapia celular especialmente no contexto de tratamento dos tumores sólidos (Córdoba; Agudelo; Echeverri-Cuartas, 2025). A compreensão aprofundada do TME se tornou um dos pilares da pesquisa

oncológica moderna, especialmente diante dos desafios impostos pelas terapias convencionais, como quimioterapia e radioterapia, que frequentemente falham devido à complexidade do TME estando fortemente associado ao desfecho clínico em diversos tipos de câncer, sendo um importante preditor de resposta terapêutica e sobrevida (Fridman *et al.*, 2012).

1.3.1 Benefícios e malefícios da utilização dos hidrogéis como veículos de administração das células CAR-T em neoplasias

Um dos principais benefícios dos hidrogéis é sua capacidade de promover uma liberação local, sustentada e localizada das células terapêuticas, reduzindo a exposição sistêmica e, consequentemente, os efeitos adversos (Nascimento; Silva, 2023). Por sua possibilidade de entrar em contato diretamente com o tumor, essa liberação controlada favorece a concentração das células no microambiente alvo, promovendo maior infiltração, aumento da persistência celular e resposta imune direcionada contra as células tumorais que acaba otimizando sua estabilidade (figura 5), além de permitir a incorporação de outras moléculas que atuam como coadjuvantes no tratamento de neoplasias (Tang *et al.*, 2024; Jain *et al.*, 2024).

FIGURA 5 - Aplicação direta do hidrogel contendo células CAR-T em um tumor cerebral, ilustrando um glioblastoma



FONTE: Adaptado de Grosskopf *et al.* (2022).

Portanto, os hidrogéis proporcionam um ambiente tridimensional similar à matriz extracelular o que favorece a adesão, proliferação, migração e comunicação intercelular sendo um fator relevante para as células geneticamente modificadas, cuja eficácia depende da ativação sustentada e do reconhecimento antigênico (Qin; Xu, 2022). Outro ponto positivo é a capacidade dos hidrogéis de co-entregar moléculas bioativas, como citocinas ou agonistas de receptores imunes, criando um microambiente favorável à expansão das células T e à modulação da resposta imune eficaz (Li; Mooney, 2016; Jain *et al.*, 2024). Apesar dos avanços, a utilização de hidrogéis também apresenta limitações, uma delas é a degradação imprevisível ou incompleta de sua matriz, que pode comprometer a liberação das células e gerar resíduos que afetam o tecido hospedeiro (Qin; Xu, 2022), outro desafio relevante é a possibilidade de imunogenicidade ou toxicidade, especialmente quando há utilização de polímeros sintéticos ou componentes não completamente biocompatíveis (Tang *et al.*, 2024). Também se destaca como principal empecilho de utilização, os altos custos de produção e as barreiras regulatórias que vetam a utilização clínica de sistemas que envolvem tanto biomateriais quanto células vivas, no caso das células CAR-T, todo o tratamento pode passar de mais de 2 milhões de reais (Brasil, 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFONSO NÚÑEZ TAPIA, Israel; MERCURIO JIMÉNEZ JIMÉNEZ, Ricardo; PIÑA BARBA, María Cristina. *Hidrogeles en ingeniería de tejidos*. **Materiales Avanzados**, v. 40, p. 64-70, 2024. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/378660229_Hidrogeles_en_ingenieria_de_tejidos. Acesso em: 16 mar. 2025

BERTOLDO, Andrielli Aparecida. **Análise dos efeitos colaterais em pacientes submetidos ao tratamento oncológico com imunoterapia**. Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo (Graduação). Faculdade de Apucarana - FAP. Apucarana - PR. 2023.

BINNEWIES, M. et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. **Nature Medicine**, [S.l.], v. 24, n. 5, p. 541–550, maio 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29686425>. Acesso em: 1 abr. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016**. Diário Oficial da União: Brasília, DF, 24 maio 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/atos-normativos/resolucoes/2016/resolucao-no-510.pdf/view>. Acesso em: 24 mai. 2025

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde firma convênio para desenvolver tratamentos para câncer com célula CAR-T**. Brasília, 27 mar. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/marco/saude-firma-convenio-para-desenvolver-tratamentos-para-cancer-com-celula-car-t>. Acesso em: 28 mar. 2025.

CHEN, Qizhi; LIANG, Shuling; THOUAS, George A. *Elastomeric biomaterials for tissue engineering*. **Progress in Polymer Science**, v. 38, n. 3–4, p. 584-671, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S007967001200069X>. Acesso em: 28 mar. 2025.

CHEN, L. et al. *Injectable hydrogel for delivering personalized neoantigen vaccines with simultaneous immune checkpoint blockade for cancer immunotherapy*. **Science Translational Medicine**, v. 12, n. 564, 2020. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz8985. Acesso em 23 mar. 2025

CÓRDOBA, E. A.; AGUDELO, N. A.; ECHEVERRI-CUARTAS, C. E. *Fundamental concepts of injectable hydrogel based on natural polymer for malignant solid tumor: Types and characterization – Review*. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 105, 106587, 2025. ISSN 1773-2247. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106587>. Acesso em: 19 mar. 2025.

DOS SANTOS, Fernanda Marsaro. **Análise de conteúdo: a visão de Laurence Bardin**. 2012. Disponível em: <https://reveduc.ufscar.br/index.php/reveduc/article/download/291/156>. Acesso em: 24 mai. 2025.

FERREIRA, N. N. et al. *Recent advances in smart hydrogels for biomedical applications: From self-assembly to functional approaches*. **European Polymer Journal**, v. 99, p. 117–133, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.12.004>. Acesso em: 16 mar. 2025.

FRIDMAN, W. H. et al. *The immune contexture in cancer prognosis and treatment*. **Nat Rev Clin Oncol** 14, 717–734 (2017). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.101>. Acesso em: 2 abr. 2025.

FRIDMAN, W. H. et al. *The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome*. **Nature Reviews Cancer**, [S.l.], v. 12, n. 4, p. 298–306, 15 mar. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419253>. Acesso em: 2 abr. 2025.

HECKERT, Bianca Lapadula. et al. Produção de hidrogéis naturais e sintéticos e suas aplicações na engenharia biomédica: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**, 2024. Disponível em: Acesso em: 2 abr. 2025. (XXVIII Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, XXIV Encontro Latino Americano de Pós-Graduação e XIV Encontro de Iniciação à Docência - Universidade do Vale do Paraíba – 2024)

GIL, Antonio C. **Como Elaborar Projetos de Pesquisa**. 7. ed. Rio de Janeiro: Atlas, 2022. E-book. p.81. ISBN 9786559771653. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786559771653/>. Acesso em: 11 jun. 2025.

GROSSKOPF, Abigail K. et al. *Delivery of CAR-T cells in a transient injectable stimulatory hydrogel niche improves treatment of solid tumors*. **Science Advances**, v. 8, eabn8264, 2022. DOI: 10.1126/sciadv.abn8264.

HOFFMAN, Allan S. *Hydrogels for biomedical applications*. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, supl., p. 18-23, 2012. ISSN 0169-409X. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X12002700>. Acesso em: 1 abr. 2025.

INSITITUTO BUTANTAN. **Primeiro brasileiro a receber a terapia celular CAR-T apresentou remissão de tumores em menos de um mês**. Portal do Butantan, 2022. Disponível em: https://butantan.gov.br/noticias/primeiro-brasileiro-a-receber-a-terapia-celular-car-t-apresentou-remissao-de-tumores-em-menos-de-um-mes?trk=public_post_comment-text. Acesso em: 24 mar. 2025

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Tratamento do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento>. Acesso em: 6 abr. 2025

JAIN, N. et al. *Synthesis, characterization and application of hydrogel for cancer treatment*. **Chemical Physics Impact**, v. 9, 100737, 2024. ISSN 2667-0224. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100737>. Acesso em: 1 abr. 2025

LEI, Lei. et al. *Hydrogel-guided strategies to stimulate an effective immune response for vaccine-based cancer immunotherapy*. **Science Advances**, v. 8, n. 47, p.

eadc8738, 2022. Disponível em: DOI 10.1126/sciadv.adc8738. Acesso em: 16 mar. 2025.

LI, J.; MOONEY, D. *Designing hydrogels for controlled drug delivery*. **Nature Reviews Materials**, v. 1, p. 16071, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.71>. Acesso em: 02 abr. 2025.

LIZANA-VASQUEZ, Gaby D. et al. *In vitro encapsulation and expansion of T and CAR-T cells using 3D synthetic thermo-responsive matrices*. **RSC Advances, Cambridge: The Royal Society of Chemistry**, v. 14, n. 20, p. 13734–13747, 2024. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1039/D4RA01968G>. Acesso em: 19 mar. 2025

MARINHEIRO, Bernardo do Canto Lucas Antunes. **Terapia celular CAR-T**. 2019. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2019

NASCIMENTO, Michel do; SILVA, Isabel Corina da. Imunoterapia baseada em células CAR-T. RECIMA21 - **Revista Científica Multidisciplinar**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. e453257, 2023. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/3257>. Acesso em: 20 mar. 2025.

NOBRE, Rita Maria Lages. **Hidrogéis: Potencial de aplicação em Engenharia de Tecidos**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Departamento de Química e Farmácia, 2016. Acesso em 27 mar. 2025

NÚÑEZ TAPIA, I. A.; JIMÉNEZ JIMÉNEZ, R. M.; PIÑA BARBA, M. C. *Hidrogéis en ingeniería de tejidos*. **Materiales Avanzados**, n. 4, p. 64–70, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.22201/iim.rma.2024.40.33>. Acesso em: 03 abr 2025.

O'BRIEN, Fergal J. *Biomaterials & scaffolds for tissue engineering*. **Materials Today**, Oxford, v. 14, n. 3, p. 88-95, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S136970211170058X>. Acesso em: 16 mar. 2025.

QIN, Y.; XU, G. *Enhancing CAR T-cell therapies against solid tumors: Mechanisms and reversion of resistance*. **Frontiers in Immunology**, [S.l.], v. 13, p. 1053120, 8 dez. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1053120/full>. Acesso em: 4 abr. 2025.

ROCHA, Maria Clara de Sousa. **Terapia com células CAR-T: um avanço na imuno-oncologia**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário de Brasília (UnICEUB), Brasília, 2018. Disponível em: <http://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/13081>. Acesso em: 25 mar. 2025.

RODRIGUES, N. O. L. **Estudo da liberação controlada de fármacos por hidrogéis de PVA/Atapulgita**. Trabalho de Graduação (Engenharia de Materiais) - Escola Politécnica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

SILVA, Isabel Amorim Pedrosa Canha da. **Terapia Celular: Células CAR-T**. 2021. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2021.

SURAIYA, Anisha B. et al. *Micro-hydrogel injectables that deliver effective CAR-T immunotherapy against 3D solid tumor spheroids*. **Translational Oncology**, v. 24, 2022, p. 101477. ISSN 1936-5233. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101477>. Acesso em: 18 mar. 2025.

ŚLEBIODA, T. J. et al. *Current and Future Perspectives for Chimeric Antigen Receptor T Cells Development in Poland*. **Biomedicines**, v. 10, n. 11, p. 2912, 2022. DOI: 10.3390/biomedicines10112912. Acesso em: 20 mar 2025

TANG, S. et al. *Personalized neoantigen hydrogel vaccine combined with PD-1 and CTLA-4 double blockade elicits antitumor response in liver metastases by activating intratumoral CD8⁺CD69⁺ T cells*. **Journal for Immunotherapy of Cancer**, v. 12, n. 12, e009543, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009543>. Acesso em: 23 mar. 2025.

WANG, Hua. *Immune Cell Homing Biomaterials for Immunotherapy*. **Accounts of Materials Research**, v. 2, n. 3, p. 186-197, 2021. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1021/accountsmr.0c00079>. Acesso em: 18 mar. 2025

ZÖLLER, Katrin; TO, Dennis; BERNKOP-SCHNÜRCH, Andreas. *Biomedical applications of functional hydrogels: Innovative developments, relevant clinical trials and advanced products*. **Biomaterials**, v. 312, p. 122718, 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961224002527>. Acesso em: 31 mar. 2025.

Anexo A: Artigo a ser publicado na revista FAP Ciência

USO DE HIDROGÉIS COMO PLATAFORMA DE SUPORTE PARA TERAPIA COM CÉLULAS CAR-T EM TUMORES

SANTOS, E. D. E¹.
CALIXTO-CAMPOS, C. ².

RESUMO

O câncer é uma doença complexa, com tratamentos convencionais limitados devido aos riscos associados e baixa eficácia em alguns tipos de neoplasias. A terapia com linfócitos T geneticamente (células CAR-T) surge como abordagem promissora de tratamento. Hidrogéis são biomateriais que mimetizam a matriz extracelular, que vem sendo explorados como plataformas de liberação controlada de células e agentes imunomoduladores. A pesquisa avaliou estudos publicados entre 2011 e 2025, que investigaram hidrogéis aplicados à terapia CAR-T. Conclui-se que a combinação de hidrogéis com células CAR-T permite maior eficácia no tratamento das neoplasias, além de possibilitar a coadministração de fatores que potencializam sua atividade antitumoral. Assim, a integração de hidrogéis e células CAR-T constitui uma abordagem promissora, segura e eficaz para diversos tipos de neoplasias.

Palavras-chave: Hidrogéis de Liberação. Células CAR-T. Imunoterapia. Tumores.

ABSTRACT

Cancer is a complex disease, with conventional treatments limited due to associated risks and low efficacy in certain types of neoplasms. Therapy with genetically modified T lymphocytes (CAR-T cells) has emerged as a promising treatment approach. Hydrogels are biomaterials that mimic the extracellular matrix and have been explored as platforms for controlled release of cells and immunomodulatory agents. This research reviewed studies published between 2011 and 2025 that investigated hydrogels applied to CAR-T therapy. It is concluded that the combination of hydrogels with CAR-T cells enhances the efficacy of cancer treatment and enables the co-administration of factors that potentiate their antitumor

¹ Eduardo Dalmo Evaristo dos Santos. Acadêmico do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana – Pr. 2025.

² Dra. Cassia Calixto de Campos Gouvea. Orientadora da Pesquisa. Professora do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana – Pr. 2025.

activity. Thus, the integration of hydrogels and CAR-T cells represents a promising, safe, and effective approach for various types of neoplasms.

Keywords: Release hydrogels. CAR-T Cells. Immunotherapy. Tumors.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença complexa, multifatorial e heterogênea, cuja incidência tem aumentado significativamente nas últimas décadas. Embora os tratamentos atuais desempenhem papéis fundamentais no controle da doença, eles ainda apresentam diversos desafios, como toxicidade elevada e sistêmica, além de uma resposta terapêutica limitada em tumores avançados (INCA, 2023).

A medicina vem experimentando terapias celulares personalizadas ganhando destaque, entre elas a terapia com linfócitos T combinados com receptores antigênicos quiméricos (CARs) que consistem na modificação genética dos linfócitos T para reconhecer e destruir as células tumorais de acordo com as proteínas expressadas (Silva, 2021). Essa abordagem tem demonstrado resultados promissores no tratamento de neoplasias hematológicas, como leucemias e linfomas, porém, sua eficácia em tumores sólidos é limitada devido as características desse tipo de câncer (Qin; Xu, 2022).

Paralelamente, o uso de biomateriais na medicina regenerativa e no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada tem se destacado como uma estratégia inovadora. Dentre esses materiais, os hidrogéis se mostram especialmente relevantes por sua alta biocompatibilidade, capacidade de reter substâncias e por mimetizarem a matriz extracelular dos tecidos (Li; Mooney, 2016).

Essas características tornam os hidrogéis plataformas ideais para a entrega localizada e sustentada de fármacos, células e agentes imunomoduladores (Wang, 2021). A combinação dessas duas tecnologias (hidrogéis e células CAR-T) tem sido explorada como uma abordagem terapêutica promissora para superar os desafios enfrentados no tratamento de tumores sólidos. Os hidrogéis podem atuar como matrizes de suporte para a entrega localizada de células CAR-T, protegendo-as e aumentando sua persistência e eficácia dentro do microambiente tumoral (Lizana-

vasquez *et al.*, 2024). Podendo realizar a coadministração de citocinas e outros fatores que favorecem a atividade antitumoral das células (Jain *et al.*, 2024).

Diante desse cenário, é possível identificar a necessidade de explorar e apresentar soluções para o tratamento de neoplasias, especialmente frente às limitações enfrentadas pelas terapias oncológicas convencionais, discutindo sobre a produção, composição e aplicações terapêuticas dos hidrogéis e das células CAR-T, além da integração dos dois mecanismos como forma de tratamento.

Este artigo foi redigido com intuito de apresentar uma nova alternativa sobre o uso de hidrogéis como suporte para a terapia com células CAR-T, a fim de ampliar o conhecimento sobre o tema, incentivar futuras pesquisas e inovações tecnológicas que possam contribuir de forma significativa para o avanço do tratamento do câncer, avaliar a eficácia dos hidrogéis como uma nova aplicabilidade para o tratamento de neoplasias com imunoterapia à base de células CAR-T.

METODOLOGIA

Esta pesquisa teve como objetivo avaliar a eficácia dos hidrogéis no tratamento de neoplasias por meio da imunoterapia com células CAR-T. Trata-se de um estudo qualitativo e exploratório, desenvolvido por meio de revisão integrativa da literatura (Gil, 2022). A busca foi realizada remotamente em bases de dados como Google Acadêmico e PubMed, incluindo estudos publicados entre os anos de 2011 a 2025, em português, inglês e espanhol, que abordassem diretamente a temática. Foram considerados artigos originais, revisões, ensaios clínicos e estudos observacionais, excluindo-se os que não respondiam à questão norteadora. Os descritores utilizados foram “Hidrogéis” e “Células CAR-T”, combinados com operadores booleanos para maior precisão. A análise dos dados seguiu as etapas de pré-análise, exploração e interpretação (Santos, 2012), buscando identificar padrões e lacunas. Por basear-se apenas em fontes secundárias, o estudo foi dispensado de avaliação ética, porém mantendo o rigor acadêmico e respeito à integridade dos autores consultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 70 trabalhos e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 6 artigos elegíveis para análise e discriminação nos resultados, os

quais foram encontrados bases Google Acadêmico (2) e PubMed (4) e estão distribuídos no quadro 1.

Quadro 1 – Artigos encontrados nas bases de dados Gogole Acadêmico e Pubmed que descrevem sobre hidrogéis e células CAR-T

Autor e ano	Título do trabalho	Resumo
Chen <i>et al.</i> (2023)	Tumor lysates-constructed hydrogel to potentiate tumor immunotherapy.	Desenvolveram um hidrogel contendo lisados tumorais como reservatório imunogênico, prevenindo a exaustão das células T, suprimindo PD-1 e estabelecendo um nicho imunológico favorável contra tumores sólidos.
Yu <i>et al.</i> (2023)	Metformin-containing hydrogel scaffold to augment CAR-T therapy 27idroge post-surgical solid tumors.	Desenvolveram um hidrogel de alginato com metformina que melhorou o metabolismo energético das CAR-T, reduziu hipóxia tumoral, promoveu efeito abscopal e aumentou infiltração/persistência celular em carcinoma gástrico e câncer de pâncreas.
Zhang <i>et al.</i> (2022)	An injectable hydrogel to modulate T cells for cancer immunotherapy	Desenvolveram um hidrogel injetável que reverteu exaustão das células CAR-T, aumentou biogênese mitocondrial, favoreceu expressão de MHC I e aprimorou reconhecimento tumoral.
Zhou <i>et al.</i> (2022)	Injectable and photocurable CAR-T cell formulation enhances the anti-tumor activity to melanoma in mice	Desenvolveram um 27idrogel fotocurável para liberação controlada e sustentada de células CAR-T, aumentando efeito antitumoral e prolongando sobrevida em modelo de melanoma em camundongos.
Zhu <i>et al.</i> (2024)	Injectable supramolecular hydrogels for in situ programming of CAR-T cells toward solid tumor immunotherapy	Desenvolveram um hidrogel supramolecular capaz de programar localmente células CAR-T, estimulando maior secreção de citocinas pró-inflamatórias, revertendo imunossupressão tumoral e aumentando infiltração.
Zuo <i>et al.</i> (2022)	Nanotechnology-based chimeric antigen receptor T-cell therapy in treating solid tumor	Revisão que discute nanotecnologias associadas (células CAR-T) a hidrogéis, incluindo mRNA, remodelamento fototérmico e biomateriais para superar barreiras do microambiente tumoral.

FONTE: O autor (2025).

A análise dos resultados obtidos, evidencia que a imunoterapia contra o câncer vem evoluindo a cada dia, e por tratar-se de uma metodologia terapêutica relativamente nova, a junção dos biomateriais e células CAR-T apresentaram avanços promissores no tratamento das neoplasias. Em comum, as pesquisas destacam a funcionalidade dos hidrogéis como ferramentas estratégicas, Zhang *et al.* (2024)

pontua que os hidrogéis apresentam potencial para modular o microambiente tumoral (TME) que é caracterizado por condições hostis, como acidez elevada, hipóxia, acúmulo de espécies reativas de oxigênio, desorganização da rede vascular e presença de uma matriz extracelular densa, fatores que dificultam a penetração e a ação tanto de fármacos quanto de células efectoras.

Essa versatilidade confere a esses biomateriais um papel estratégico na superação de barreiras que limitam a eficácia das CAR-T, como a baixa infiltração tumoral, a exaustão celular e a imunossupressão local, o quadro a seguir apresenta diferentes estratégias envolvendo hidrogéis e células CAR-T, destacando os tipos de biomateriais utilizados, os modelos de estudo aplicados e os principais efeitos observados nas pesquisas. Essas informações permitem compreender como as abordagens têm sido testadas em distintos contextos experimentais, bem como os resultados obtidos em relação à infiltração celular, atividade imunológica e eficácia antitumoral.

Quadro 2 – Tecnologias utilizadas, modelos e efeitos observados durante os estudos realizados

Autor	Biomateriais	Modelo de estudo	Efeitos
Chen <i>et al.</i> (2023)	Hidrogel com lisados tumorais	Aplicação em tumores sólidos em geral	Atuou como reservatório imunogênico, preveniu exaustão de células T, suprimiu PD-1, criou nicho imunológico robusto
Yu <i>et al.</i> (2023)	Hidrogel de alginato + metformina	Aplicação em carcinoma gástrico e câncer de pâncreas (modelo pós-cirúrgico)	Aumentou fosforilação oxidativa e metabolismo energético das CAR-T, reduziu hipóxia, promoveu efeito abscopal, maior infiltração e persistência celular
Zhang <i>et al.</i> (2022)	Hidrogel injetável modulador de células T (CAR-T)	Aplicação de Imunoterapia com células T (CAR-T) através de hidrogel	Reverteu exaustão celular; aumentou biogênese mitocondrial, favoreceu expressão de MHC I, melhorou reconhecimento tumoral
Zhou <i>et al.</i> (2022)	Hidrogel fotocurável	Aplicação em melanoma de camundongos	Liberação sustentada de CAR-T, maior efeito antitumoral, prolongou sobrevida comparado à infusão IV

Zhu et al. (2024)	Hidrogel supramolecular injetável	Programação in situ de CAR-T em modelo murino humanizado	Promoveu geração local de células CAR-T, maior secreção de IL-2, TNF- α , IFN- γ e granzima B, reverteu imunossupressão tumoral e aumentou infiltração tumoral
Zuo et al. (2022)	Nanotecnologia + hidrogéis (diversos)	Tumores sólidos (revisão)	Discute as abordagens baseadas em mRNA, remodelamento fototérmico e hidrogéis, potencial para superar barreiras do TME

FONTE: O autor (2025).

Dentre as tecnologias apresentadas, observa-se uma ampla variedade de abordagens, essa diversidade tecnológica evidencia que diferentes estratégias podem influenciar de formas distintas a funcionalidade das células CAR-T, abrindo espaço para discutir quais características dos biomateriais são mais relevantes para superar as barreiras do microambiente tumoral e como essas tecnologias podem ser combinadas ou adaptadas para otimizar a terapia.

Pensando nas barreiras do TME, Yu *et al.* (2023) desenvolveram um hidrogel composto por alginato liofilizado e metformina, implantado em cavidades de ressecção tumoral. O sistema atuou como reservatório de liberação sustentada de células CAR-T e do fármaco, ampliando proliferação, infiltração tumoral e eficácia terapêutica, além de promover efeito abscopal em tumores distantes. As análises de RNA indicaram ativação transcricional associada à proliferação e redução da exaustão celular, mostrando que a integração de hidrogéis com fármacos reposicionados pode potencializar a terapia CAR-T em tumores sólidos.

De forma complementar, Zhu *et al.* (2024) desenvolveram um hidrogel supramolecular injetável projetado para a geração in situ de células CAR-T em modelos murinos humanizados, promovendo maior infiltração tumoral, aumento na secreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-2, TNF- α , IFN- γ) e da proteína efetora granzima B, revertendo a imunossupressão local. Trata-se do primeiro relato de um hidrogel capaz de gerar CAR-T diretamente no TME, eliminando etapas ex vivo do processo de produção.

Zhou *et al.* (2022) desenvolveram um hidrogel fotocurável à base de Gelatina Metacrilóil (i-GMD) para administração local de células CAR-T em melanoma murino,

proporcionando liberação sustentada, maior sobrevida além de uma eficácia superior à administração intravenosa ou local em suspensão. Chen *et al.* (2023) criaram um hidrogel com lisados tumorais que encapsulava moduladores metabólicos, induzindo mitofagia em células T, suprimindo PD-1 e revertendo a evasão imunológica no TME. Zhang *et al.* (2022) desenvolveram hidrogéis biomiméticos injetáveis, associados a inibidores de checkpoint imunológico, que modulam a exaustão das células T e favorecem a expressão de MHC I, promovendo imunoterapia amplificada e otimizada.

Esses estudos demonstram que os hidrogéis podem atuar de duas maneiras complementares: como plataformas de liberação controlada de células CAR-T e moléculas bioativas, garantindo maior persistência e infiltração tumoral; e como arquiteturas biomiméticas, recriando nichos semelhantes a tecidos para ativação de células imunes e sustentação do tratamento. Além disso, Zuo *et al.* (2022) destacam a aplicação da nanotecnologia em sinergia com hidrogéis, permitindo novas estratégias como entrega de mRNA para geração *in vivo* de CAR-T, remodelamento fototérmico e associação a nanomateriais imunomoduladores, ampliando as possibilidades clínicas.

A combinação de células CAR-T com hidrogéis representa uma estratégia capaz de enfrentar as barreiras impostas pelos tumores sólidos, promovendo maior eficácia terapêutica, redução de toxicidades sistêmicas, modulação favorável do TME e ampliando o potencial da imunoterapia celular. Assim, os hidrogéis se consolidam não apenas como suportes estruturais, mas como plataformas bioativas multifuncionais, capazes de transformar o futuro da terapia com células CAR-T e abrir espaço para discussão sobre como diferentes características de biomateriais podem ser otimizadas para maximizar o sucesso clínico.

Os resultados das pesquisas realizadas reforçam que os hidrogéis podem atuar de duas maneiras distintas, porém complementares como plataformas de liberação controlada de células CAR-T e moléculas bioativas, garantindo maior persistência e infiltração tumoral e como arquiteturas biomiméticas, capazes de recriar nichos semelhantes a alguns tipos de tecidos, favorecendo o recrutamento, ativação de células imunes do hospedeiro e sustentação do tratamento ZHANG *et al.* (2024), dessa forma, os hidrogéis não apenas viabilizam a entrega localizada de imunoterápicos, como também remodelam o microambiente tumoral, superando uma das principais limitações da terapia CAR-T em tumores sólidos. Por fim, Zuo *et al.*

(2022) destacam a aplicação da nanotecnologia em sinergia com hidrogéis, permitindo novas estratégias como a entrega de mRNA para geração in vivo de células CAR-T, remodelamento fototérmico e a associação à nanomateriais imunomoduladores. Tais abordagens ampliam as possibilidades de aplicação clínica e reforçam o papel central dos biomateriais como facilitadores da imunoterapia celular de próxima geração.

Em suma, os resultados mostram que a combinação de células CAR-T e hidrogéis como forma de tratamento, constitui uma estratégia inovadora para enfrentar as barreiras impostas pelos tumores sólidos. Essa combinação promove maior eficácia terapêutica, reduz toxicidades sistêmicas, modula favoravelmente o TME e amplia as perspectivas de sucesso da imunoterapia celular na oncologia. Assim, os hidrogéis emergem não apenas como suportes estruturais, mas como plataformas bioativas multifuncionais, capazes de transformar o futuro da terapia com células CAR-T.

CONCLUSÃO

Assim como outras tecnologias de ponta, a terapia com CAR-T combina diferentes áreas de pesquisa como a engenharia genética, a biotecnologia e a bioengenharia, que caminham juntas para garantir maior precisão, segurança e resultados satisfatórios. Esse âmbito multidisciplinar ressalta a importância da pesquisa científica, não apenas para desenvolver novas aplicações, mas também para superar desafios que as pessoas vêm sofrendo a anos, entre as principais vantagens da imunoterapia com células CAR-T guiadas por hidrogéis, estão a especificidade no reconhecimento das células-alvo, a possibilidade de resposta duradoura e até mesmo curativa, e a expansão das células após a infusão, garantindo uma atuação contínua, controlada e eficaz contra a doença.

Em síntese, o uso das células CAR-T representa um avanço transformador na medicina moderna, seu desenvolvimento evidencia como a pesquisa científica pode abrir caminhos antes inimagináveis, oferecendo esperança real para pacientes antes sem alternativas terapêuticas. Essa conquista ressalta a importância de continuar investindo em ciência, inovação e cooperação interdisciplinar para que a medicina alcance novos horizontes no combate às doenças. É importante salientar que grande parte dos trabalhos desenvolvidos com células CAR-T tem se concentrado na Ásia, principalmente na China, que vêm liderando estudos e aplicações clínicas na área. Essa predominância reforça a

urgência de ampliar pesquisas semelhantes na América, especialmente na América Latina, para reduzir a dependência científica e tecnológica além de garantir que os avanços cheguem de forma mais equitativa à população.

REFERENCIAS

CHEN, X.; JIANG, Z.; LIN, Y.; YU, C.; NIE, X.; XU, G.; XU, W.; JIANG, Y.; LUAN, Y. Tumor lysates-constructed hydrogel to potentiate tumor immunotherapy. **Journal of Controlled Release**, v. 358, p. 345–357, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.05.005>. Acesso em: 23 ago. 2025.

DOS SANTOS, Fernanda Marsaro. **Análise de conteúdo: a visão de Laurence Bardin**. 2012. Disponível em: <https://reveduc.ufscar.br/index.php/reveduc/article/download/291/156>. Acesso em: 24 mai. 2025.

GIL, Antonio C. **Como Elaborar Projetos de Pesquisa**. 7. ed. Rio de Janeiro: Atlas, 2022. *E-book*. p.81. ISBN 9786559771653. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786559771653/>. Acesso em: 11 jun. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Tratamento do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento>. Acesso em: 6 abr. 2025.

LI, J.; MOONEY, D. *Designing hydrogels for controlled drug delivery*. **Nature Reviews Materials**, v. 1, p. 16071, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.71>. Acesso em: 02 abr. 2025.

QIN, Y.; XU, G. *Enhancing CAR T-cell therapies against solid tumors: Mechanisms and reversion of resistance*. **Frontiers in Immunology**, [S.l.], v. 13, p. 1053120, 8 dez. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1053120>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1053120/full>. Acesso em: 4 abr. 2025.

ZHU, C.; KE, L.; AO, X.; CHEN, Y.; CHENG, H.; XIN, H.; XU, X.; LOH, X. J.; LI, Z.; LYU, H.; WANG, Q.; ZHANG, D.; PING, Y.; WU, C.; WU, Y. L. Injectable supramolecular hydrogels for in situ programming of CAR-T cells toward solid tumor immunotherapy. **Advanced Materials**, v. 36, n. 5, e2310078, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202310078>. Acesso em: 24 ago. 2025.

ZHOU, W.; LEI, S.; LIU, M.; LI, D.; HUANG, Y.; HU, X.; YANG, J.; LI, J.; FU, M.; ZHANG, M.; WANG, F.; LI, J.; MEN, K.; WANG, W. Injectable and photocurable CAR-T cell formulation enhances the anti-tumor activity to melanoma in mice. **Biomaterials**, v. 291, p. 121872, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121872>. Acesso em: 24 ago. 2025.

ZHANG, D.; LI, Q.; CHEN, X.; NIE, X.; XUE, F.; XU, W.; LUAN, Y. An injectable hydrogel to modulate T cells for cancer immunotherapy. **Small**, v. 18, n. 32,

e2202663, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/sml.202202663>. Acesso em: 25 ago. 2025.

ZUO, Y. H.; ZHAO, X. P.; FAN, X. X. Nanotechnology-based chimeric antigen receptor T-cell therapy in treating solid tumor. *Pharmacological Research*, v. 184, p. 106454, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106454>. Acesso em: 25 ago. 2025.

YU, Chao; TING, Wei; QIAOFENG, Li; BO, Liu; YU, Hao; MUCHAO, Chen; YUZHE, Wu; FANXIN, Song; QIAN, Chen; ZHUANG, Liu. Metformin-containing hydrogel scaffold to augment CAR-T therapy against post-surgical solid tumors. *Biomaterials*, v. 295, p. 122052, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122052>. Acesso em: 26 ago. 2025.

Anexo B: Normas da revista



ILMA A. F. SERRANTE

**NORMAS PARA A PUBLICAÇÃO DE ARTIGOS REVISTA
F@PCIÊNCIA**

**Apucarana
2023**

NORMAS PARA A PUBLICAÇÃO DE ARTIGOS - REVISTA F@PCIÊNCIA

Os artigos encaminhados serão submetidos à avaliação de até três consultores, especialistas na área atinente à temática do artigo, e a aprovação do Comitê Editorial da F@P CIÊNCIA, com base nas Normas Próprias de Publicação da Revista Eletrônica.

O ISSN da revista eletrônica é 1984-2333 e o título abreviado é **F@P Cien.**, forma que deve ser usada em bibliografias, notas de rodapé, referências e legendas bibliográficas.

Serão aceitos trabalhos para as seguintes seções:

- (1) **Revisão** – revisão da literatura;
- (2) **Artigos** – resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (mínimo de 05 e o máximo de 12 laudas);
- (3) **Notas** – nota prévia, relatando resultados parciais ou pesquisa;
- (4) **Resenhas** – resenha crítica de livro (Apenas resenhas de livros publicados nos últimos cinco anos);
- (5) **Fórum** – seção destinada à publicação de 2 a 3 artigos, de diferentes autores, e versando sobre tema de interesse.

Os autores devem submeter os manuscritos no formato eletrônico, exclusivamente, por meio do endereço fapciencia@fap.com.br, já configurados para o papel A4, observando as seguintes indicações do arquivo:

- **salvo** em modo “doc” ou “rtf”;
- **margens** sup/esq de 3 cm e inf/dir de 2 cm;
- **fonte** Arial 12 no corpo do texto. (Em nota de rodapé, a fonte é Times New Roman 10, alinhada à esquerda);
- **espaçamento** entre linhas de 1,5 cm.

Os textos deverão ser escritos em português e as figuras, gráficos e tabelas, se necessários, devem ser incluídos diretamente no texto no formato JPG, JPEG ou GIF, nos locais adequados e não em anexo, seguindo as normas da ABNT. Veja modelo no [Guia de Normas Trabalhos Acadêmicos](#), no site da FAP.

Na primeira página figurará:

1) **Título do trabalho** (Arial, tamanho 12, negrito, centralizado e caixa alta, sem ponto final);

2) **Autoria** (graduando e orientador – um abaixo do outro (apenas o autor graduando sublinhado), alinhados à direita, fonte arial 12, primeiro sobrenome por extenso em caixa alta, vírgula, nome com a abreviação das iniciais, indicando numeração de referência com especificação em nota de rodapé); Exemplo:

**O USO DA REALIDADE VIRTUAL COMO RECURSO FISIOTERAPÊUTICO EM
PACIENTE COM PARALISIA CEREBRAL: ESTUDO DE CASO**

PARRA, R. R. G.¹
ANDOLFATO, K. R.²
ARREBOLA, M. S.³

3) **Nota de rodapé** na nota constará a descrição do(s) autor(es): nome completo por extenso, instituição a que pertence, fonte financiadora (quando necessário), ano, e email de contato (fonte 10, Times New Roman, alinhado à esquerda, espaçamento simples); Exemplo:

- | | |
|---|---|
| 1 | Raquel Ribas Gallo Parra. Graduanda do Curso de Fisioterapia da Faculdade de Apucarana – FAP. |
| 2 | Apucarana Kleber Rogério Andolfato. Orientador da pesquisa. Coordenador e Docente do Curso de Fisioterapia da – Pr. 2019. Contato: raquel.ribas96@hotmail.com |
| 3 | Mayenne Souza Arrebola. Coorientadora da pesquisa. Preceptora Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana – Pr. 2019. Contato: kleber.andolfato@fap.com.brdo Curso de Fisioterapia da Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana – Pr. 2019. |

4) **Resumo e Abstract** (as palavras **RESUMO** e **ABSTRACT** são em negrito, arial 12, maiúsculas e alinhadas à esquerda; já o texto deve ser em fonte arial, sem negrito, tamanho 12, conter de 100 a 250 palavras, e ter de 3 a 5 **palavras-chave** separadas por ponto, com as iniciais em maiúsculo (NBR 6022); Exemplo:

RESUMO

A Paralisia Cerebral (PC) é um grupo de desorganizações, considerado distúrbio não progressivo, que ocorre durante a formação encefálica fetal ou na infância, interferindo no desenvolvimento motor e postural. A Realidade Virtual (RV) é um recurso em que o paciente interage com diversos estímulos, auditivos, sensoriais, visuais e táteis. O objetivo do estudo foi analisar a influência da RV no equilíbrio, coordenação motora e melhora da funcionalidade, foram realizadas 20 sessões com a RV XBOX®360 *Kinect*, utilizando como instrumentos de avaliação inicial e final, a Escala de Equilíbrio de Berg, *Timed Up & Go* (TUG), Testes de Coordenação Motora, Toques no Andador e Pontuação do jogo. Houve melhora significativa da avaliação inicial para final, exceto na Escala de Berg. Conclui-se que este recurso foi eficaz na reabilitação da marcha, equilíbrio, coordenação e aprendizagem motora da participante.

Palavras-chave: Realidade Virtual. Paralisia Cerebral. Equilíbrio. Coordenação Motora. Fisioterapia.

ABSTRACT

Cerebral Palsy (CP) is a group of disorganizations considered non-progressive disorder that occurs during fetal brain formation or in childhood, interfering with motor and postural development. Virtual Reality (VR) is a resource which the patient interacts with various stimuli, auditory, sensory, visual and tactile. The aim of the study was to analyze the influence of VR on balance, motor coordination and improvement of functionality. Twenty sessions were performed by VR XBOX®360 *Kinect*, using as initial and final evaluation the Berg Balance Scale, *Timed Up. & Go* (TUG), Motor Coordination Tests, Walker Touches, and Game Score. There was a significant improvement from initial to final assessment, except for the Berg Scale. It was concluded that this resource was effective in the participant's gait rehabilitation, balance, coordination and motor learning.

Keywords: Virtual Reality. Cerebral palsy. Balance. Motor coordination. Physiotherapy.

Os textos destinados a seção de Artigos devem impreterivelmente apresentar os tópicos: **INTRODUÇÃO, OBJETIVOS, METODOLOGIA, RESULTADOS E DISCUSSÃO, CONCLUSÃO E REFERÊNCIAS.** Estes tópicos não são numerados, a fonte é arial, tamanho 12 e deve ser em caixa alta. A introdução e objetivos podem vir de forma separada ou conjunta, bem como os resultados e discussão. Se necessárias alterações de pequena monta serão realizadas pelo Conselho Editorial visando adequação às normas e melhoria do texto.

Exemplo da disposição dos tópicos (meramente ilustrativos):

INTRODUÇÃO

A Paralisia Cerebral (PC) é caracterizada por um grupo de desorganizações, considerado distúrbio não progressivo, que ocorre durante a formação encefálica fetal ou na infância, no qual interfere no desenvolvimento motor e postural, podendo acarretar limitações de atividades. A desordem motora é comumente acompanhada por epilepsia, transtornos de comportamento, percepção, sensação, cognição, comunicação e problemas musculoesqueléticos secundários (Fernandes *et al.*, 2015), mas nem sempre esses distúrbios estão presentes.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de caso experimental do tipo antes e depois, amostra não casual, por conveniência e intencional, tendo como critério de inclusão um indivíduo do gênero feminino, 37 anos de idade, diagnóstico clínico de PC, quadro motor de quadriplegia espástica, diagnóstico fisioterapêutico de diparesia espástica, capaz de manter-se em pé. Critérios de exclusão participantes não colaborativos, que não se mantenham em bipedestação e que apresentem déficit cognitivo. Sendo esta uma paciente da Clínica Escola de Fisioterapia da Faculdade de Apucarana- FAP.

RESULTADOS

Participou da pesquisa um indivíduo do sexo feminino, com 37 anos de idade, diagnóstico clínico de PC, quadro motor quadriplegia espástica de nível III, pela classificação do *Gross Motor Function System Classification* (GMFCS), diagnóstico fisioterapêutico de diparesia espástica. A participante é independente nas suas atividades de vida diária, apesar de apresentar algumas dificuldades na realização de tarefas que exijam agachamentos, passos laterais e rotações de tronco. Marcha realizada com dispositivo auxiliar (muleta canadense bilateral).

DISCUSSÃO

Segundo Monteiro *et al.* (*apud* Monteiro, 2011), os distúrbios da PC interferem significativamente na interação da criança como no desempenho e aquisição não só dos marcos motores básicos (sentar, rolar, engatinhar e andar), mas também em suas atividades de vida diária. Essas características foram observadas na participante do estudo, que apresenta dificuldades na marcha e na realização de atividades corriqueiras, limitando seu desempenho.

CONCLUSÃO

Com esta pesquisa concluímos que a RV com o XBOX®360 *Kinect* mostrou-se um recurso eficaz na reabilitação do equilíbrio, marcha, coordenação e aprendizagem motora da participante, com consequente evolução na velocidade e execução da marcha e movimentos dos membros superiores, porém poderia ter apresentado melhores ganhos nas escalas se os problemas pessoais não tivessem interferido na terapia. Necessita de mais estudos sobre essas doenças mentais e o quanto elas interferem no cotidiano dessa população.

REFERÊNCIAS

FERNANDES, A. C.; RAMOS, A. C. R.; MORAIS FILHO, M. de; AVES, M. de J. J. **Reabilitação**. 2.ed. Barueri: Manole, 2015.

MONTEIRO, C. B. de M.; JAKABI, C. M.; PALMA, G. C. dos S.; TORRIANI-PASSIN, C.; MEIRA JUNIOR, C. de M. Aprendizagem motora em crianças com paralisia cerebral: tarefa de labirinto no computador. *In*: MONTEIRO, Carlos Bandeira de Melo (org.). **Realidade virtual na paralisia cerebral**. São Paulo: Plêiade, 2011.

As **citações** de autores no corpo do texto subordinar-se-ão às Normas Técnicas da ABNT – NBR 10520 (19/07/2023). Lembrando que é obrigatória a menção do número de página quando se tratar de citação direta.

Exemplos:

-Citação com um autor:

(Martins, 1980, p. 17)	ou	Martins (1980, p. 17)
------------------------	----	-----------------------

-Quando se tratar de até três autores, todos serão citados:

(Martins; Dutra; Souza, 1981)	ou	Martins, Dutra e Souza (1981)
-------------------------------	----	-------------------------------

-Quando a citação for com mais de três autores citar o primeiro seguido de *et al.* :

(Martins <i>et al.</i> , 1980)	ou	Martins <i>et al.</i> (1980)
--------------------------------	----	------------------------------

-Quando o autor é uma instituição:

(IBGE, 1986, p. 35)	ou	segundo o IBGE (1986, p. 35)
---------------------	----	------------------------------

-Sem autoria: a referência entra pela primeira palavra do título do comento seguida de reticências entre chaves, na citação fica:

(A Economia [...], 2018)

-Aos diferentes títulos de um autor publicados no mesmo ano, adiciona-se uma letra depois da data:

(Braga, 2017a) e (Braga, 2017b)	ou	Braga (2017a) e Braga (2017b)
---------------------------------	----	-------------------------------

As referências documentárias no final do texto devem seguir as Normas Técnicas da ABNT. Veja modelos no [Guia de Normas Trabalhos Acadêmicos](#), da Bibliotecária Ilma A. F. Serrante, no site da FAP.

Observação: Os textos apresentados no artigo são de inteira responsabilidade de seus autores, tanto em relação ao conteúdo quanto à questão de revisão gramatical e normas.