

Universidade Unigranrio Afya

Curso de Biomedicina

EVELLYN FERREIRA PINHEIRO

**O USO DA IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DA
LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA)**

DUQUE DE CAXIAS, RIO DE JANEIRO

2025

Universidade Unigranrio Afya

Curso de Biomedicina

EVELLYN FERREIRA PINHEIRO

Projeto de pesquisa apresentado como requisito para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão do Curso de Biomedicina da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO) para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Luan Moreira Fernandes

DUQUE DE CAXIAS, RIO DE JANEIRO

2025

EVELLYN FERREIRA PINHEIRO

**O USO DA IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DA
LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA)**

Projeto de pesquisa apresentado como
requisito para aprovação na disciplina de
Trabalho de Conclusão do Curso de
Biomedicina da Universidade do Grande
Rio (UNIGRANRIO) para obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Luan Moreira Fernandes

Aprovada em:

Duque de Caxias, de de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Luan Moreira Fernandes (Orientador)

Esp. Ana Carolina Rosa (Banca Interna)

Dra. Barbara Lúcia Morais (Banca Externa)

AGRADECIMENTOS

Neste momento mais que importante da minha vida, quero agradecer primeiramente a Deus, por ter me guiado, fortalecido e sustentado em todos os momentos nesses 4 anos de graduação. Sem Ele, nada disso seria possível.

Aos meus pais e minha família, principalmente minha mãe, não tenho palavras para agradecê-la por todo apoio, por não ter me deixado desistir nos momentos que achei que não conseguiria.

Às amigas que conheci e estiveram ao meu lado durante a graduação, sou muito grata por cada momento que vivemos, por todas as conversas, apoio, parceria mesmo nos piores momentos de muita tensão.

Ao meu professor de Hematologia e orientador Luan Moreira, minha sincera gratidão por ter sido orientada por uma pessoa com tamanho conhecimento, que a todo momento esteve disponível para ajudar e compartilhar seus conhecimentos. Agradeço também a todos os professores, perceptores que de alguma forma fizeram parte da minha trajetória na graduação.

Finalizo com o coração cheio de gratidão por tudo que vivi e aprendi durante esses 4 anos de graduação!

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Blastos de LLA no sangue	13
FIGURA 2: Punção da Medula Óssea.....	13
FIGURA 3: Mielograma de LLA.....	14
FIGURA 4: Estrutura células Car-T.....	15
FIGURA 5: Gerações de células Car-T.....	16
FIGURA 6: Mecanismo de ação células Car-T.....	17

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: Resultados infusão com células CAR-T em 53 pacientes.....	21
GRÁFICO 2: Taxa de RC em 30 pacientes.....	22
GRÁFICO3: Comparação por Tempo de Tratamento	23

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Resumo dos Principais Estudos com Terapia CAR-T na LLA..... 25

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	METODOLOGIA	20
3	RESULTADOS.....	21
4	DISCUSSÃO	25
5	CONCLUSÃO	27
	REFERÊNCIAS	28

O USO DA IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA(LLA)

Evellyn Ferreira Pinheiro¹

Luan Moreira Fernandes²

RESUMO

A Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação descontrolada de linfoblastos imaturos, com maior prevalência em crianças e adolescentes. Embora tratamentos convencionais como a quimioterapia e o transplante de células-tronco sejam inicialmente eficazes, muitos pacientes apresentam recaídas ou resistência ao tratamento. A terapia com células CAR-T tem funcionado como uma nova alternativa principalmente em casos refratários. Este trabalho tem como objetivo analisar, por meio de revisão bibliográfica, a eficácia da imunoterapia com células CAR-T no tratamento da LLA. Foram selecionados 23 artigos científicos, publicados entre 2014 e 2025. Os estudos apontam altas taxas de remissão, superiores a 80%, com negatização da doença residual mínima em grande parte dos pacientes. Entretanto, eventos adversos como síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade representam desafios clínicos, exigindo acompanhamento contínuo. Ademais, o custo elevado e a complexidade da produção dificultam a ampla implementação da terapia, sobretudo no contexto brasileiro. Conclui-se que a imunoterapia com células CAR-T representa um avanço relevante e eficaz no tratamento da LLA, mas ainda requer investimentos e regulamentações para viabilizar seu uso no sistema público de saúde.

Palavras-chave: imunoterapia, células car-t, tratamento, leucemia linfocítica aguda

ABSTRACT

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a hematological malignancy characterized by the uncontrolled proliferation of immature lymphoblasts, predominantly affecting children and adolescents. Although conventional treatments such as chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation are initially effective, many patients experience relapse or become refractory to therapy. CAR-T cell therapy has emerged as a promising alternative, principally in refractory cases. This study aims to evaluate, through a literature review, the efficacy of CAR-T cell immunotherapy in the treatment of ALL. A total of 29 scientific articles and one book, published between 2014 and 2025, were selected. The findings demonstrate high remission rates, exceeding 80%, with minimal residual disease negativity in most patients. However, adverse events

such as cytokine release syndrome and neurotoxicity remain clinical challenges, requiring ongoing patient monitoring. Additionally, the high cost and production complexity limit widespread use, especially in Brazil. It is concluded that CAR-T cell immunotherapy represents a significant and effective advancement in the treatment of ALL, but further investment and regulatory measures are needed to ensure its accessibility within the public healthcare system.

Keywords: immunotherapy, CAR-T cells, treatment, acute lymphocytic leukemia

¹ Graduanda do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio - Unigranrio

² Especialista em Análises Clínicas – Unigranrio

1 INTRODUÇÃO

Leucemias são reconhecidas como neoplasias hematológicas caracterizadas pela proliferação descontrolada de leucócitos anormais, principalmente na medula óssea. Elas se dividem em formas crônicas e agudas, se diferenciando no tempo de progressão: as formas agudas se desenvolvem rapidamente através de células imaturas, enquanto as crônicas se originam de células mais diferenciadas e progridem de forma mais lenta. Além disso, são classificadas como mieloides ou linfoides, conforme a linhagem celular comprometida (Hoffbrand et al., 2018).

A Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) representa uma forma agressiva de leucemia que afeta predominantemente crianças de até 5 anos de idade. Ela é definida pela expansão clonal de linfoblastos imaturos na medula óssea, que compromete a hematopoese normal, resultando em citopenias e sintomas clínicos como anemia, infecções e sangramentos. Os linfoblastos podem ser subdivididos em B ou T, sendo essa distinção essencial para o prognóstico e definição terapêutica (Cavalcante et al., 2017).

Embora a etiologia da LLA ainda não seja compreendida de forma exata, estudos apontam alguns fatores associados a sua causa, como histórico familiar de neoplasias hematológicas, mutações genéticas e exposição da mãe durante a gravidez a substâncias tóxicas, incluindo tabaco e agrotóxicos (Silva et al., 2021).

As mutações genéticas comprometem genes envolvidos no manejo da diferenciação e proliferação celular. Entre as alterações mais recorrentes, destacam-se a translocação t(12;21), que origina o gene ETV6-RUNX1, geralmente correlacionado a um desfecho clínico mais favorável, com maior chance de cura e a translocação t(9;22) que origina a formação do gene BCR-ABL1 e a ativação da tirosina quinase, indicando um prognóstico ruim e com menor chance de cura. (Hunger; Mullighan, 2015).

Tais alterações promovem a ativação de vias de sinalização intracelular essenciais, como JAK/STAT, MAPK, PI3K-AKT e NOTCH, resultando em bloqueio da distinção celular, resistência à apoptose e proliferação celular

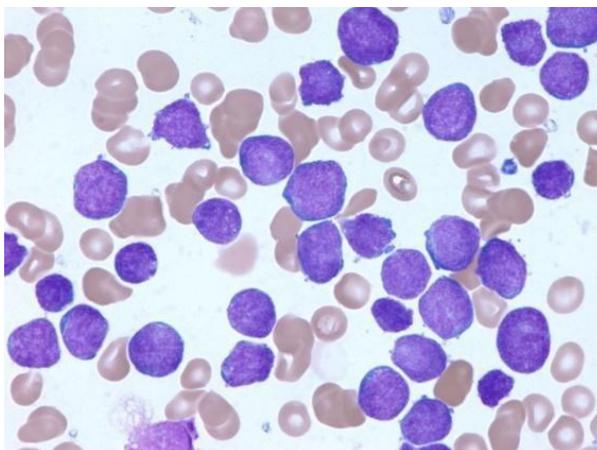
desregulada. Como consequência, há uma produção excessiva de linfócitos imaturos e funcionalmente comprometidos, caracterizando a base fisiopatológica das leucemias agudas (Hunger; Mullighan, 2015).

Entre os anos de 2014 e 2023, o Brasil contabilizou um total de 10.301 mortes causadas por Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), o que representa uma média anual de aproximadamente 1.030 óbitos (Lucini; Fernandes 2024).

Clinicamente, a LLA pode se manifestar através de sintomas relacionados à anemia, como cansaço extremo, fadiga, manchas e hematomas, sangramento gengival derivados da trombocitopenia, dor óssea e nas juntas, palidez cutaneomucosa, dentre outros sintomas (Emadi; Law 2023).

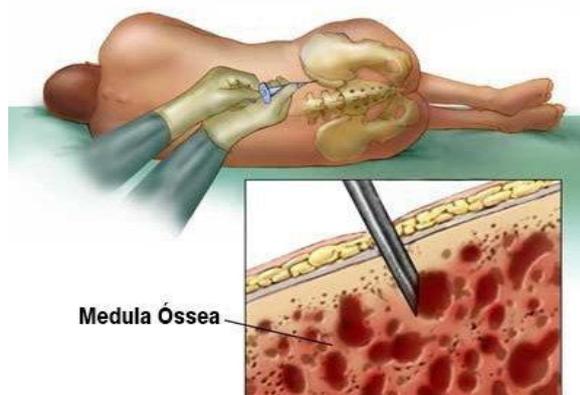
O diagnóstico inicial da LLA é geralmente realizado através de um hemograma completo, que pode revelar alterações na contagem de leucócitos podendo estar aumentado, diminuído ou dentro dos padrões normais, plaquetas baixas e a presença de células imaturas (blastos) no sangue periférico. Seguido do hemograma, o diagnóstico também é realizado por meio da imunofetipagem por citometria de fluxo, que desempenha um papel importante na confirmação do diagnóstico LLA, através da imunofetipagem é possível diagnosticar a linhagem mieloide ou linfoide e a identificação precisa do subtipo envolvido, seja de linhagem B ou T e a avaliação do grau de maturação celular. Além disso, essa técnica é de suma importância para o monitoramento e avaliação da resposta do paciente ao tratamento, por meio da detecção da doença residual mínima (DRM). A DRM refere-se ao aparecimento de uma quantidade muito pequena de células leucêmicas na medula óssea, que, embora em níveis reduzidos, pode indicar um maior risco de recaída caso persista ao longo do tratamento, o que pode levar à necessidade de ajustes terapêuticos. Por fim, o diagnóstico pode também ser obtido através do mielograma, que é um exame complementar que analisa a medula óssea (ABRALE, 2022). Conforme diretrizes do Ministério da Saúde, a identificação de 20 ou mais de blastos na medula óssea é sugestiva de LLA.

Figura 1 – Blastos no sangue com LLA



Fonte: TOGETHER BY ST. JUDE. Leucemia linfoblástica aguda (LLA) em crianças e adolescentes.

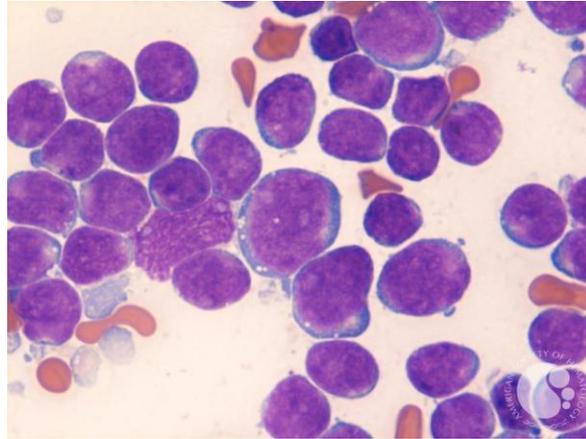
Figura 2 – Mielograma – Punção de Medula Óssea



O mielograma é realizado por meio da retirada de um pequeno fragmento do osso da bacia, para a análise detalhada das características morfológicas da medula óssea.

Fonte: SALVADOR, Juliana Chiodelli. Procedimentos.

Figura 3 – Mielograma de LLA



Representação de blastos da Medula Óssea através do Mielograma

Fonte: ASH – American Society Hematology

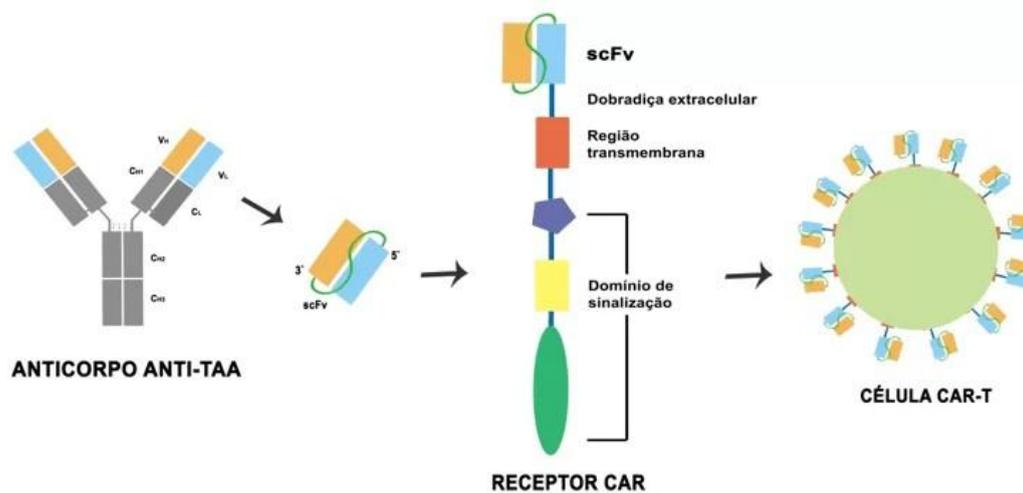
Segundo o Dr. Brown, ainda há uma necessidade clínica não suprida para pacientes com Leucemia Linfocítica Aguda LLA recidivante ou refratária, casos em que o paciente não responde aos tratamentos convencionais ou ocorre recidiva após o tratamento, a imunoterapia com células CAR-T tem se revelado como uma alternativa eficiente e assertiva. Essa técnica consiste em coletar os linfócitos T do próprio paciente e modificar geneticamente essas células para que reconheçam e destruam exclusivamente as células cancerosas.

Atualmente, essa terapia é aplicada principalmente em pacientes portadores de LLA de células B que não apresentaram melhora com outras opções de tratamento. Além disso, existem expectativas de que essa abordagem possa ser utilizada no futuro para tratar outros tipos de neoplasias, como tumores sólidos (Brown; Shah, 2018).

A imunoterapia, além de sua elevada seletividade e potencial curativo, apresenta baixa toxicidade em comparação aos métodos tradicionais. Outro diferencial importante é o fato de que, geralmente, as células modificadas são infundidas apenas uma vez, o que contribui para um tratamento mais rápido e eficiente (Almeida et al., 2021). Em reconhecimento ao seu impacto na medicina,

a técnica foi premiada pela revista *Science* em 2013, sendo destacada como uma das inovações mais relevantes, especialmente pela aplicação de receptores antigênicos quiméricos em células T (células T-CAR), que mostrou resultados expressivos no tratamento de neoplasias hematológicas.

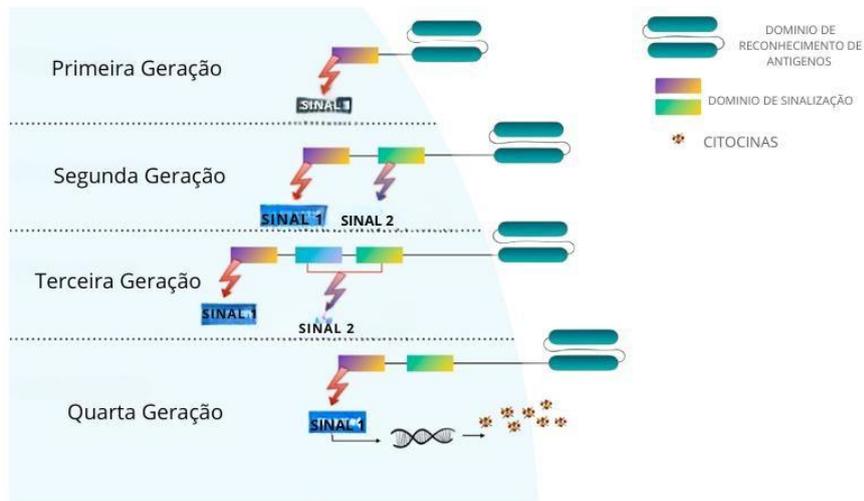
Figura 4 – Estrutura das células Car-T



Fonte: SILVA;. FERNANDES, 2021.

Cada receptor CAR presente nas células T é estruturado de forma a atravessar a membrana celular, possuindo uma porção extracelular (fora da célula) e outra intracelular (dentro da célula). A parte externa é composta por fragmentos de anticorpos desenvolvidos em laboratório, responsáveis por reconhecer e se ligar especificamente ao antígeno presente nas células tumorais. Já a porção interna do receptor contém domínios responsáveis pela sinalização. Quando o CAR se liga ao antígeno-alvo, esses domínios ativam sinais intracelulares que promovem a proliferação e ativação das células T, ampliando sua resposta contra as células leucêmicas dentro do organismo.

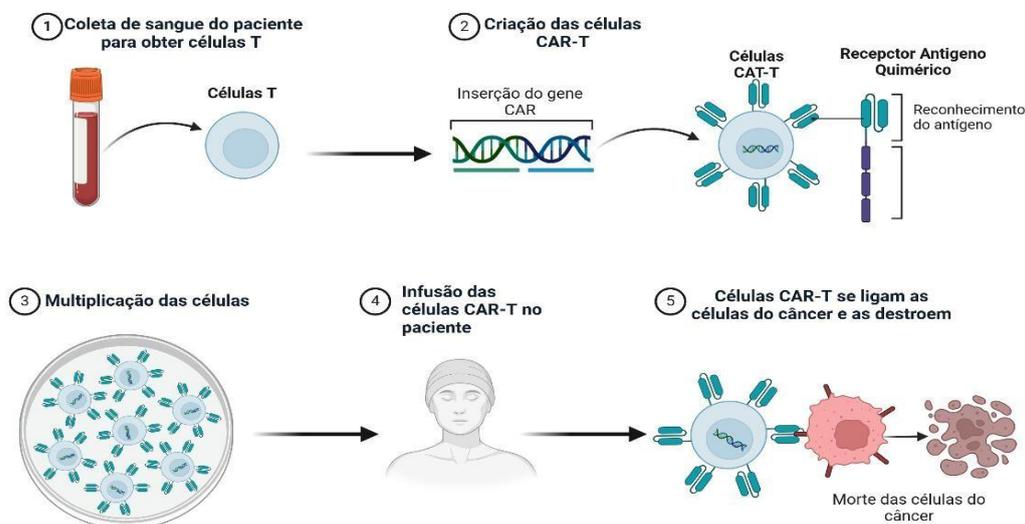
Figura 5 – Resumo das gerações das células CAR-T.



Fonte: Adaptado de Wang et al., 2023.

As células CAR-T são divididas em 5 gerações. As células CAR-T de primeira geração foram desenvolvidas com um único domínio de ativação intracelular, o CD3 zeta, responsável por desencadear a ativação dos linfócitos T. Todavia, a ausência de sinais coestimulatórios limitava sua eficácia clínica, o que resultava em uma curta persistência na célula. (Wang et al, 2023). A segunda geração incorporou um domínio coestimulador adicional, o CD28 ou 4-1BB, promovendo melhor expansão, persistência e atividade antitumoral dos linfócitos. Essa geração demonstrou avanços expressivos, sendo a base para as terapias atualmente aprovadas pela FDA (Hamieh et al., 2015). Na terceira geração, dois domínios coestimulatórios foram integrados à estrutura do receptor, potencializando ainda mais a ativação e sobrevivência das células T modificadas. Embora tenham mostrado um perfil funcional, essa geração trouxe desafios em relação à segurança, devido ao aumento do risco de efeitos adversos graves, como a síndrome de liberação de citocinas (CRS) (Wang et al., 2023). A quarta geração, chamada TRUCKs (T-cells Redirected for Universal Cytokine-mediated Killing), introduziu elementos capazes de induzir a secreção de citocinas imunomoduladoras, como a IL-12, que serve para reprogramar o microambiente tumoral e melhorar a função das células CAR-T em tumores sólidos e hematológicos mais resistentes. (Chmielewski; Abken, 2020).

Figura 6 – Passo a passo do mecanismo de ação das Células CAR-T.



Fonte: Criado pelo próprio autor

Os receptores presentes nas células T são fundamentais para essa técnica, pois possibilitam a identificação dos antígenos específicos das células tumorais, além de permitirem a modificação da função e da especificidade dessas células (Souza et al., 2020).

A produção de células CAR-T envolve quatro etapas principais: coleta, modificação genética, expansão e infusão. O processo inicia-se com a coleta dos linfócitos T do próprio paciente por meio da leucoaférese. Essa etapa é essencial para assegurar a quantidade e qualidade celular adequadas ao processo seguinte (Wang et al., 2023). Na fase seguinte, ocorre a modificação genética das células T, na qual estas são ativadas e reprogramadas para expressar receptores de antígeno quimérico (CARs). A introdução do gene que codifica o CAR é tradicionalmente realizada por vetores virais, como os lentivírus e retrovírus. Esses vetores integram o gene ao genoma da célula, permitindo que os linfócitos passem a reconhecer antígenos tumorais específicos. (Ceja et al.,

2024). Após a modificação, as células geneticamente alteradas são submetidas à expansão *ex vivo* em biorreatores ou sistemas fechados de cultura celular. Durante esse processo, ocorre a proliferação controlada das células CAR-T até que se atinja uma quantidade terapêutica suficiente. Essa etapa é de extrema importância, pois a qualidade da expansão influencia diretamente a eficácia e persistência das células no organismo (Ceja et al., 2024). A etapa final é a infusão das células CAR-T no paciente. Essa preparação visa reduzir a competição de células T endógenas e criar um ambiente imunológico mais favorável à ação das células modificadas, por meio de linfodepleção. Uma vez infundidas, as células CAR-T circulam pelo organismo e reconhecem as células tumorais que expressam o antígeno-alvo, desencadeando a resposta imune antitumoral (Ceja et al., 2024).

Desde 2017, a Food and Drug Administration (FDA) e a European Medicines Agency (EMA) aprovaram diversas terapias baseadas em CAR-T. A primeira terapia aprovada foi o tisagenlecleucel (Kymriah®), desenvolvida pela Novartis, indicada para leucemia linfocítica aguda (LLA) em pacientes até 25 anos e para linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) em adultos. A aprovação pela FDA ocorreu em 2017 e pela EMA em 2018 (Novartis, 2017). Esta terapia foi aprovada no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2022 (ANVISA, 2022).

Outro avanço relevante foi a aprovação do brexucabtagene autoleucel (Tecartus®), que teve seu uso autorizado para linfoma de células do manto (MCL) e, posteriormente, para LLA em adultos, tendo recebido aprovação pela FDA e EMA em 2020 (NCI, 2021).

Mais recentemente, em 2024, a Autolus Therapeutics teve aprovado o obecabtagene autoleucel (Aucatzyl®), voltado ao tratamento de LLA em adultos, representando uma inovação em termos de persistência e segurança do produto celular, embora ainda em fase inicial de comercialização e uso clínico (Autolus, 2024).

O tratamento padrão inicial da LLA é composto, predominantemente, por quimioterapia, frequentemente seguida do transplante de células-tronco hematopoiéticas. Embora esses métodos convencionais apresentem eficácia

significativa na maior parte dos casos, a quimioterapia é considerada uma terapia inespecífica, pois atua tanto sobre as células cancerosas quanto sobre as células saudáveis. O protocolo quimioterápico utilizado no tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda é estruturado em três fases distintas: indução, consolidação e manutenção (Cavalcante et al., 2017). O transplante de células-tronco hematopoéticas é um procedimento que ocorre de forma autóloga (Transplante realizado com células tronco retiradas do próprio paciente) ou alogênica (Transplante realizado com células tronco obtidas de um doador compatível), com o intuito de impulsionar a reconstituição do tecido hematopoiético. No contexto da LLA, o TCTH autólogo não é considerado a primeira opção de tratamento, sendo reservado para casos específicos. Em relação ao transplante alogênico, estima-se que apenas 30% dos pacientes apresentem um doador aparentado compatível, o que frequentemente exige a busca por doadores voluntários inscritos em bancos de medula óssea. Essa necessidade pode retardar e dificultar a realização do Transplante de células tronco (TCTH), desencadeando um maior tempo de espera do paciente para o início do tratamento (Almeida et al., 2021).

O alto custo inicial da terapia com células CAR-T representa uma dificuldade para o início do tratamento, principalmente quando comparado à quimioterapia e ao TCTH.

Estima-se que o custo de uma única infusão de células CAR-T custe até US\$ 475.000, sem considerar os custos hospitalares associados, que podem variar entre US\$ 30.000 e US\$ 100.000, dependendo da necessidade de suporte intensivo e manejo de efeitos colaterais como a síndrome de liberação de citocinas (Choi et al., 2022). A quimioterapia apresenta um custo médio de aproximadamente R\$ 11.644,00 e é mais acessível, pois está disponível por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). Enquanto o TCTH pode alcançar valores de R\$63.270,76 em média (Cavalcante et al., 2021). A terapia CAR-T apresenta taxas de resposta elevada e remissão sustentada, o que se traduz em ganho significativo em sobrevida livre de doença e qualidade de vida. Em termos de custo-efetividade, estudos demonstram que o custo por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) varia entre US\$ 150.000 e US\$ 200.000, sendo

considerado aceitável para doenças graves nos Estados Unidos (Whittington; et al., 2019).

Este trabalho tem como objetivo compreender a eficácia da imunoterapia com células CAR-T no tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), por meio da análise comparativa com as terapias convencionais, destacando seus mecanismos de ação, avanços clínicos e potencial de remissão a longo prazo nos pacientes tratados com a terapia.

2 METODOLOGIA

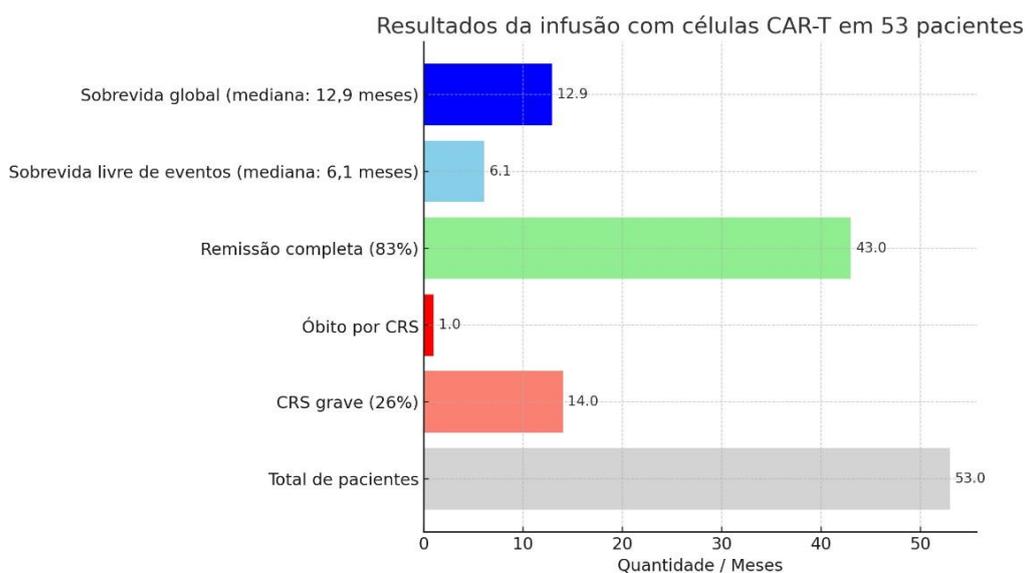
O presente trabalho se trata de uma revisão bibliográfica, desenvolvida a partir de artigos publicados em português e inglês entre os anos de 2014 a 2025, localizados na base de dados: Pub Med, Scielo e Google Acadêmico utilizando as seguintes palavras chaves: imunoterapia, leucemia linfocítica aguda, cart cell, tratamentos. Ao todo, foram levantadas 53 publicações, porém foram utilizados somente 25 documentos para realizar a revisão.

Os critérios de inclusão para os artigos foram: idade, pacientes pediátricos e adultos jovens, trabalhos publicados no período de interesse, trabalhos com textos completos disponíveis. Os critérios de exclusão foram: trabalhos sem dados quantitativos, ausência de dados comparativos entre os tratamentos, trabalhos publicados fora do período de interesse.

3 RESULTADOS

Park et al (2018), demonstrou em um ensaio clínico com 53 pacientes, uma taxa de remissão completa de 83% (43 de 53 pacientes), sendo 67% dos casos com doença residual mínima negativa. Pacientes com baixa carga tumoral (Menos de 5% de blastos na medula óssea) antes da infusão apresentaram uma sobrevida global mediana de 20,1 meses, enquanto aqueles com carga tumoral elevada tiveram sobrevida de apenas 12,9 meses. Destes 53 pacientes, 19 já haviam feito transplante com células tronco anteriormente.

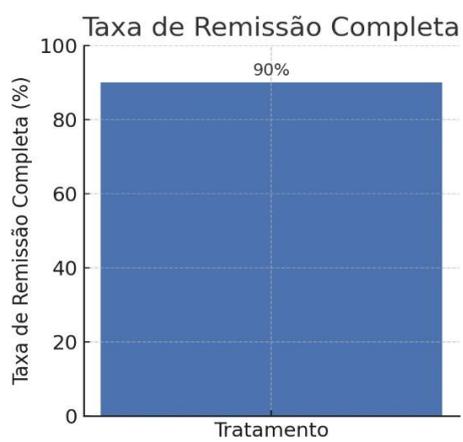
Gráfico 1: Resultados infusão com células CAR-T em 53 pacientes.



Fonte: Park et al, 2018

Resultados significantes também foram encontrados em um outro estudo com 30 pacientes, incluindo crianças e adultos com leucemia B refratária, a terapia com CTL019 levou à remissão completa em 90% dos casos (27 de 30 pacientes). Após 6 meses, a taxa de sobrevida livre de eventos foi de 67% e a sobrevida global foi de 78% (Maude et al., 2014).

Gráfico 2: Taxa de RC em 30 pacientes



Fonte: Maude et al, 2024

Um estudo feito por Córdoba et al. (2021), com 15 pacientes, focado em pacientes pediátricos e jovens adultos, avaliou a eficácia da terapia AUTO3, que combina CARs para CD19 e CD22. A taxa de remissão em um mês foi de 80% (12 de 15 pacientes) e em 2 meses 86% (13 de 15 pacientes), com 80% dos pacientes atingindo doença residual mínima negativa. Todos os 15 pacientes receberam pré-condicionamento com ciclofosfamida por 2 dias antes da infusão das células CAR-T.

Gráfico 3: Comparação por Tempo de Tratamento



Fonte: Córdoba et al.,2021

Kato e colaboradores (2025) realizaram em conjunto um estudo em 11 centros médicos no Japão, englobando 42 pacientes pediátricos, adolescentes e adultos jovens com Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) B recidivada ou refratárias tratados com o uso da terapia tisagenlecleucel. A média de idade dos pacientes no momento da infusão foi de 10 anos, variando entre 1 e 23 anos. Mais da metade dos participantes (55%) já havia passado por um transplante de células-tronco anteriormente, sendo o intervalo médio entre o último transplante e a infusão de CAR-T de aproximadamente 500 dias. A resposta clínica ao tratamento foi significativa, no primeiro mês após a infusão, a taxa de Remissão Completa foi de 92,9% (39 de 42 pacientes). Dos 36 pacientes avaliados para doença residual mínima (DRM), 97,2% (35) apresentaram negatização, demonstrando a profunda eficácia do tratamento em eliminar a carga leucêmica. Após um seguimento mediano de 312 dias (intervalo de 63 a 813 dias), a sobrevida livre de eventos e a sobrevida global em 12 meses foram de 56,3% e 81,6%, respectivamente. Até o final do período de observação, 88% dos pacientes (37) permaneciam vivos. Apenas um óbito foi registrado sem progressão da doença. Esses resultados demonstram a alta taxa de resposta e o controle da doença em curto a médio prazo com o uso do tisagenlecleucel, mesmo em uma população com características clínicas e genéticas diferentes.

Em termos gerais, os resultados dos quatro estudos demonstram que a terapia com células CAR-T apresenta altas taxas de remissão em pacientes com leucemia B refratária, com melhores desfechos em pacientes com menor carga tumoral no momento da infusão. A persistência das células modificadas e o controle dos efeitos adversos, especialmente a SRC e neurotoxicidade, são fatores cruciais para a eficácia e segurança do tratamento.

Tabela 1 – Resumo dos Principais Estudos com Terapia CAR-T na LLA

Estudo	Ano	Nº de Pacientes	Taxa de RC	DRM	Sobrevida Global
Park et al.	2018	53	83%	67% DRM negativa	20,1 meses (baixa carga tumoral)
Maude et al.	2014	30	90%	Não informado	78% (6 meses)
Córdoba et al.	2021	15	86% (2 meses)	80% DRM negativa	Não informado
Kato et al.	2025	42	92,9%	97,2% DRM negativa	81,6% (12 meses)

Tabela 1 – Resumo dos principais estudos com terapia CAR-T em pacientes com Leucemia Linfocítica Aguda.

Fonte: Dados dos autores com base em Park et al. (2018); Maude et al. (2014); Córdoba et al. (2021); Kato et al. (2025).

4 DISCUSSÃO

No estudo de Park et al. (2018), foi relatado uma elevada incidência de SRC em adultos tratados com CAR-T CD19-28z, atingindo 85% dos casos, com 26% classificados como graves. Além disso, 42% dos pacientes apresentaram neurotoxicidade de grau severo. Esses dados acendem um alerta quanto à segurança do tratamento em populações adultas com alta carga tumoral, reforçando a necessidade de monitoramento clínico rigoroso e estratégias terapêuticas adequadas para o manejo precoce das complicações.

Em contrapartida, Córdoba et al. (2021) descreveu uma taxa consideravelmente menor de eventos graves, com a maioria dos 15 pacientes desenvolvendo apenas sintomas leves de SRC. Somente dois necessitaram intervenção com tocilizumabe, enquanto os demais evoluíram sem necessidade de tratamento adicional. Essa diferença pode ser atribuída ao perfil clínico dos pacientes (possivelmente pediátricos ou com menor carga tumoral), ao tipo de produto CAR-T utilizado ou ainda à experiência da equipe médica, evidenciando o valor da personalização do tratamento e da estratificação de risco.

De forma semelhante, o estudo de Maude et al. (2014) mostrou que todos os pacientes tratados apresentaram SRC, mas a maioria dos casos foi considerada leve. Apenas sete pacientes desenvolveram formas graves, todas controladas com sucesso por meio de tocilizumabe. Isso demonstra que, mesmo diante de reações adversas mais intensas, o manejo clínico pode ser eficaz, desde que baseado em protocolos bem estabelecidos.

O estudo japonês conduzido por Kato et al., (2025), que investigou o uso do tisagenlecleucel em crianças e jovens adultos com LLA recidivada ou refratária revelou altas taxas de remissão e sobrevida, mesmo em pacientes com histórico de múltiplas recaídas. Os melhores desfechos foram observados em indivíduos com baixa carga tumoral e naqueles que já haviam sido submetidos a transplante de medula óssea. Esses achados sugerem que o sucesso terapêutico está relacionado não apenas à tecnologia envolvida, mas também ao momento de aplicação e às condições clínicas prévias do paciente.

De modo geral, os estudos analisados indicam que, embora a terapia com células CAR-T represente um progresso notável no tratamento da leucemia linfocítica aguda, ela ainda está associada a riscos relevantes, principalmente em pacientes com carga tumoral elevada. No entanto, é possível diminuir esses riscos através de novas gerações de CAR-T com maior controle de ativação, além de protocolos clínicos mais induzidos para o tratamento de efeitos adversos.

O Ministério da Saúde, por meio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), avalia a inclusão da terapia no sistema público de saúde, considerando aspectos como viabilidade econômica, infraestrutura laboratorial e capacitação de equipes multiprofissionais para garantir sua aplicação segura e eficiente. Juntamente a isso, como informado no portal do Instituto Butantan, a USP e o Hemocentro de Ribeirão Preto, estão em parceria com outros hospitais e centros de pesquisa, para desenvolver e implementar a terapia CAR-T no SUS. Atualmente, a utilização clínica no Brasil aprovada pela Anvisa: Tisa-cel: Leucemia Linfocítica Aguda de células B e Linfoma Não Hodgkin de células B, Cita-cel: Mieloma Múltiplo (ANVISA, 2022).

5 CONCLUSÃO

Com base nos dados que foram analisados neste trabalho, fica claro que a terapia com células CAR-T é uma das maiores inovações no tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), principalmente em casos onde os tratamentos tradicionais, como a quimioterapia e o transplante de medula óssea, não funcionam mais. Os estudos mostram que essa terapia tem alcançado resultados muito positivos, com altas taxas de remissão da doença, dando uma nova esperança para muitos pacientes.

Apesar disso, é importante lembrar que esse tratamento ainda enfrenta alguns desafios importantes. Um deles é o alto custo, que torna o acesso muito difícil, especialmente em países como o Brasil, onde a maior parte da população depende do SUS. Além disso, a aplicação da terapia exige hospitais bem equipados e equipes treinadas, o que não está disponível em todas as regiões.

No Brasil, já existem iniciativas para trazer essa terapia para o SUS, como projetos da USP e do Instituto Butantan. Essas iniciativas são muito importantes, pois mostram que há um esforço para tornar esse tratamento disponível para mais pessoas. Mesmo assim, ainda é um caminho longo, que depende de investimento, apoio do governo e adaptação da estrutura de saúde.

Em resumo, a terapia com células CAR-T tem um grande potencial de salvar vidas, mas ainda não é uma realidade acessível para todos. Há um desafio em buscar formas de diminuir o custo, melhorar a segurança do tratamento e garantir que ele chegue às pessoas que precisam.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, S. A, et al. Immunotherapy with CART-cells as a new treatment perspective for relapsed refractory acute lymphoblastic leukemia. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 31: e-31209, 2021.
- ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. **Como diagnosticar Leucemia Linfoide Aguda (LLA)**. 2023. Disponível em: <https://abrale.org.br/doencas/leucemia/lla/diagnostico/>. Acesso em: 17/04/2025.
- Anvisa autoriza pesquisa clínica com células CAR-T no Brasil**. 2023. Disponível: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-autoriza-pesquisa-clinica-com-celulas-201ccar-2013-t201d-no-brasil>>. Acesso: 04/11/2024.
- AUTOLUS THERAPEUTICS. Autolus receives FDA and EMA approval for obecabtagene autoleucel. **Company Press Release**, 2024.
- BENAVIDEZ, Justin. Tecartus se torna a primeira terapia com células CAR-T aprovada para adultos com LLA de células B. **Cancer Currents – National Cancer Institute**, 10 nov. 2021. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2021/fda-tecartus-adults-b-cell-all>. Acesso em: 19/05/2025.
- BROWN, P.A.; SHAH, B. Emerging Treatment Options for Acute Lymphoblastic Leukemia: Focus on CAR T-Cell Therapy. **J Natl Compr Canc Netw**. 16(5S):651-655, 2018.
- CAVALCANTE, M. S.; SANTANA ROSA, I. S.; TORRES, F. **Leucemia linfoide aguda e seus principais conceitos**. Revista Científica FAEMA, v. 8, n. 2, p. 151, 15 dez. 2017.
- CAVALCANTE, F. T. DE S. et al. Custo-efetividade das abordagens terapêuticas da leucemia linfocítica aguda em pacientes pediátricos. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e383101422056, 6 nov. 2021.
- CEJA, M. A. et al. *CAR-T cell manufacturing: Major process parameters and next-generation strategies*. **Journal of Experimental Medicine**, 2024.
- CHMIELEWSKI, M.; ABKEN, H. TRUCKS, the fourth-generation CAR T cells: Current developments and clinical translation. **ADVANCES IN CELL AND GENE THERAPY**, v. 3, n. 3, 4 maio 2020.
- CHOI, Gyu; SHIN, Ga Eun; BAE, Seok. *Price and Prejudice? The Value of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy*. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S.l.], v. 19, n. 19, p. 12366, 2022.
- CORDOBA, Shaun; ONUOHA, Shimobi; THOMAS, Simon; et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with

relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1 trial. **Nature Medicine**, [S.l.], v. 27, p. 1797–1805, 2021.

EMADI, A.; JENNIE YORK LAW. **Leucemia linfoblástica aguda (LLA)**, 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbiolos-do-sangue/leucemias/leucemia-linfobl%C3%A1stica-aguda-lla>. Acesso em: 06/05/2025.

Hoffbrand AV, Moss P. **Fundamentos em hematologia**. Porto Alegre, RS: Artmed; 2018.

HUNGER, S. P.; MULLIGHAN, C. G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 373, n. 16, p. 1541–1552, 2015.

KATO, I. et al. Real-world outcomes of commercial tisagenlecleucel for children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia in Japan. **Transplantation and Cellular Therapy**, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 86–96, fev. 2025.

LUCINI, C. M.; FERNANDES, M. F. G. M. Perfil de óbito por leucemia linfoblástica aguda nos últimos dez anos no Brasil. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, [s. l.], v. 46, p. S1084–S1085, 2024.

MAUDE, Shannon L. et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 371, n. 16, p. 1507–1517, 2014.

NOVARTIS. *Novartis recebe a primeira aprovação da FDA para terapia com células CAR-T: Kymriah™ (CTL019) para crianças e jovens adultos com LLA de células B refratária ou com duas ou mais recaídas*. Basel: Novartis, 30 ago. 2017. Disponível em: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-first-ever-fda-approval-car-t-cell-therapy-kymriahtm-ctl019-children-and-young-adults-b-cell-all-refractory-or-has-relapsed-least-twice>. Acesso em: 19/05/2025.

SILVA, D.C.S, et al. Perfil Infanto-juvenil e Sobrevida de Pacientes com Leucemia Linfóide Aguda do Semiárido Brasileiro / Perfil infanto-juvenil e sobrevida de pacientes com leucemia linfóide aguda do semiárido brasileiro. **Brazilian Journal of health Review**, [S. l.], v. 7, n. 3, pág. 25085–25093, 2021.

SILVA, Isabele Coelho Canha. FERNANDES, Archangelo Padreca. **Terapia do receptor de antígeno quimérico de células t: funcionamento, progressos e perspectivas**. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 06, Ed. 08, Vol. 01, pp. 59-87. Julho de 2021.

SOUZA, Karolayne Silva et al. Imunoterapia dirigida com células T-CAR para tratamento de leucemia linfóide aguda. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 9, n. 11, 2 dez. 2020.

PARK, J. H. et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. **The New England Journal of Medicine**, v. 378, p. 449–459, 2018.

VAN DER STEGEN, S. J. C.; HAMIEH, M.; SADELAIN, M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 7, p. 499–509, jul. 2015.

WANG, Chao; WANG, Jianpeng; CHE, Shusheng; ZHAO, Hai. CAR-T cell therapy for hematological malignancies: History, status and promise. **Heliyon**, [S.I.], v. 9, e21776, 2023.

WANG, M. et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 14, p. 1331–1342, 2020.

WHITTINGTON, M. D. et al. Axicabtagene Ciloleucel for Treating B-Cell Lymphoma: Effectiveness and Value. **JAMA Network Open**, [S.I.], v. 2, n. 2, e190035, 2019.